Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26

Nr. 47 MÜNCHEN, DEN 23. NOVEMBER 1956 **98. JAHRGANG**

Originalaufsätze und Vorträge

Forschung und Klinik

Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Medizinischen Akademie an der Justus-Liebig-Hochschule, Gießen
(Direktor: Prof. Dr. med., Dr. phil. *H. Bohn*)

Klinisches Bild und Pathogenese der Vergiftungserscheinungen mit Penicillin-, Penicillin-Ester und Tetracyclinen*)

von Prof. *Hans Bohn* und Priv.-Dozent Dr. med. *Eberhard Koch*

Zusammenfassung: Es ist viel zu wenig bekannt, daß Penicilline und Tetracycline unter bestimmten Umständen schwere Vergiftungsbilder auslösen können. Das penicillinempfindlichste Organ bei Mensch und Tier ist das Gehirn. Die charakteristischen Standardsyndrome der P.-Vergiftung — allgemeine Krampferscheinungen, Lungenödem und Lungenblutung und die protrahierte Enterokolitis — sind sämtlich zerebral ausgelöst. Als Schutzfunktionen gegenüber dem Angriff des P. wirken eine sog. Blut-Hirn-Schranke und eine „Penicillinaseaktivität" des Hirngewebes, Funktionen, die bei besonderer Applikationsweise (intrathekal!) umgangen oder überstimmt oder durch verschiedene Krankheiten offenbar geschädigt werden können. Dann kann es zu Intoxikationserscheinungen kommen. Die Penicillin-Ester-Präparate durchbrechen die Blut-Hirn-Schranke, wirken daher toxisch und sind für die therapeutische Anwendung nicht zu empfehlen.
Die Tetracycline können bei Leberkranken hepatotoxisch wirken. Hervortretende Symptome sind hämorrhagische Diathese mit Störung der Prothrombin-Faktor-VII-Bildungsstörung in der Leber, Lungenblutungen und Enterokolitis nach Darmwandblutungen.

I. Einleitung:

Daß Penicilline und Tetracycline in der Behandlung des Menschen auch in den üblichen therapeutischen Dosen, besonders bei Verabfolgung in die Blutbahn oder intrathekaler Zufuhr, sehr selten wohl nur bei bestimmten Krankheiten nach hoher i.m. Gabe schädliche Nebenwirkungen, u. U. mit tödlichem Ausgang, bewirken können, ist in weiten ärztlichen Kreisen immer noch zu wenig bekannt, obwohl unser Arbeitskreis (Tonutti, Koch, Bohn, Heiss, Schneider, Wachtel, Schompert und Wichmann) auf Grund eingehender tierexperimenteller Befunde und Beobachtungen am kranken Menschen immer wieder darauf hingewiesen hat, und die Pathogenese der Gifteffekte der Penicilline und Tetracycline von uns eindeutig aufgeklärt werden konnte (17, 24—29, 52, 53).

Zum Teil liegt die mangelnde Kenntnis daran, daß auftretende Vergiftungsbilder im Laufe der Behandlung mit Penicillin und Tetracyclin leicht übersehen werden können, weil plötzliche Verschlechterungen oder ausbleibende Besserungen mit einem besonders schweren Ablauf des Grundleidens erklärt werden, die eigentliche Giftwirkung also als Verschlechterung des vorliegenden Krankheitszustandes angesehen wird.

II. Penicillingifteffekt:

Im **Schrifttum** sind in den letzten Jahren außerordentlich zahlreiche einschlägige Beobachtungen über P.-Intoxikationsschäden am Menschen mitgeteilt worden (1—4, 7, 8, 10—12, 19, 20, 30, 32, 33, 37, 38, 41, 42, 45, 48, 54). Man schätzt, daß allein in den USA pro Jahr etwa 300 Menschen an der perakuten P.-Intoxikation sterben. Schon diese Tatsache beweist, wie wichtig es ist, das Bild und die Pathogenese der P.-Intoxikation soweit wie möglich kennen zu lernen.

Bei unseren tierexperimentellen Untersuchungen (26, 52) sind wir zu dem Ergebnis gekommen, daß nicht so sehr die Dosisgröße als die **Applikationsart** bei der Anwendung des Penicillins entscheidend für den Gifteffekt sich auswirkt. Bei i.m. Injektion, wie sie gewöhnlich am Kranken ausgeübt wird, findet man verhältnismäßig nur sehr selten deutliche Giftwirkungen, und dann nur bei bestimmten Krankheiten, wovon noch zu sprechen sein wird. Bei i.v. Anwendung besteht dagegen eine große Gefahr für das Auftreten von schweren Vergiftungsschäden. So teilte Bateman (2) mit, daß er bei dem Versuch, das Tumorwachstum mit hohen i.v. P.-Dosen zu bekämpfen, bei der 3. Injektion 2 von 3 Karzinomkranken durch ein charakteristisches Vergiftungsbild verlor, während die 3. Kranke sich von dem schweren Vergiftungskrampfbild nach vielen Stunden wieder erholte.

Wir (26) konnten zeigen, daß im Gegensatz zu den gut verträglichen i.m. P.-Gaben jene in die Blutbahn applizierten regelmäßig schwere und schwerste Giftbilder bewirkten. Gaben wir P. intrakardial, so mußte eine wesentlich größere Dosis bis zum Auftreten der letal endenden Krampfbilder verabfolgt werden, als bei intrakarotischer Injektion. Schon diese Beobachtung schien dafür zu sprechen, daß der eigentliche Gifteffekt sich primär am Hirngewebe auswirken mußte. Die Bestätigung fanden wir in der unmittelbaren Applikation von gelöstem krist. P. in das Hirngewebe selbst, wobei schon allerkleinste Dosen die von uns eingehend studierten Vergiftungsbilder regelmäßig auslösten (s. Abb. 1). In Übereinstimmung damit fanden sich im Schrifttum vereinzelte Mitteilungen, nach denen im Laufe von Hirnoperationen (30) zur Abwendung von Infektionsgefahren P. örtlich auf das Hirngewebe appliziert wurde und dabei die typischen Giftbilder beobachtet wurden.

Unsere weiteren tierexperimentellen Befunde deckten die Ursache auf, warum selbst extrem hohe i.m. P.-Injektionen keine akuten Vergiftungserscheinungen bewirkten, Applikation in die Blutbahn dagegen regelmäßig giftig wirkte, und zwar um so deutlicher, je unmittelbarer das gewählte Gefäß dem Hirn das Blut zuleitete. Unsere Beobachtungen ließen den eindeutigen Schluß zu, daß eine **Schutzfunktion der Blut-Hirn-Schranke** (nach Spatz [50]) gegenüber P. wirksam sein mußte, deren Schädigung entscheidend für die Auslösung des Gifteffektes sein mußte. Bei i.m. Injektion ließ die Schranke nur so geringe Mengen von P. in der Zeiteinheit zum Hirn austreten, daß der Schwellenwert der akuten Giftwirkung im Hirn nicht erreicht wurde, während nach i.v., intrakardialer oder gar intrakarotischer Verabfolgung akute Giftbilder zu erwarten waren, weil ein ausreichender Schutz der Blut-Hirn-Schranke gegen die im Hirn ankommenden großen P.-Mengen nicht gegeben ist.

Die Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke als Schutzfunktion zeigte sich eindrucksvoll dann, wenn bei intrathekaler Injektion des P. die Blut-Hirn-Schranke umgangen wurde. Eine derartige Anwendung des P. wurde ja eine Zeitlang bei verschiedenartigen Hirn-, Hirnhaut- und Rückenmarkshautprozessen

*) Die Arbeit wurde ermöglicht durch Unterstützung seitens der BVA und der LVA Hessen.

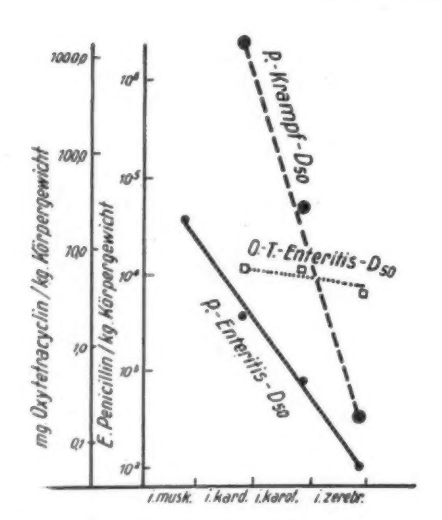


Abb. 1: (Nach Untersuchungen von Koch, Bohn, Heiss und Schneider): Der Einfluß unterschiedlicher Applikationsart — intramuskulär, intrakardial, intrakarotisch, intrazerebral — auf die toxisch wirkenden Grenzdosen der Antibiotika (Versuche an Meerschweinchen).
Abszisse: Applikationsart.
Ordinate: verabfolgte Antibiotikadosen.
E Penicillin/kg Meerschweinchengewicht bzw. mg Oxytetracyclin/kg Meerschweinchengewicht.
● = Die P.-Dosis, die bei der Hälfte der Meerschweinchen tödliche Enterkolitis bewirkt.
⊙ = Die P.-Dosis, die bei der Hälfte der Meerschweinchen zum Krampfbild führt.
□ = Die Oxytetracyclindosis, die bei der Hälfte der Meerschweinchen tödliche Enterokolitis bewirkt.
Ergebnisse: Der toxische Wirkungsgrad des Penicillins ist in starkem Maße von der Applikationsweise abhängig: Jene Applikationsweise führt mit immer kleinerer Dosis zum Gifterfolg, die das P.- möglichst konzentriert zum Hirn heranführt, also die intrakardiale, mehr noch die intrakarotische, am stärksten die intrazerebrale Injektion. Demnach ist nur jene das Hirn selbst erreichende P.-Menge für das Auftreten der P.-Vergiftung verantwortlich.
Bei unterschiedlicher Applikationsart des Oxytetracyclins hingegen ist keine Dosisabstufung zu erkennen, so daß die beobachteten toxischen Effekte nicht zerebral ausgelöst sein können.

empfohlen, bis die dabei beobachteten toxischen Schäden hinreichend bekannt geworden waren (4, 8, 19, 48).

Es war anzunehmen, daß bei verschiedenen Krankheitsbildern, bei denen eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit vermehrter Durchlässigkeit, d. h. mangelnder Schutzfunktion anzunehmen ist, Vergiftungsbilder selbst nach i.m. P.-Injektion bei hoher Dosierung auftreten können. So wurden schon frühzeitig schädliche „Zwischenfälle", vereinzelt auch Todesfälle, nach i.m. P.-Injektion bei Kranken mit Neurolues bekannt (20, 32, 37, 41, 54), so daß neuestens der Vorschlag gemacht wurde, nicht mehr P., sondern ein anderes Antibiotikum bei Neurolues zu verwenden (13).

Wir selbst sahen vor 5 Jahren 3 Todesfälle bei i.m. P.-Applikation (26). Diese Beobachtungen waren der Anlaß zu unseren ausgedehnten tierexperimentellen Studien über die Pathogenese der P.-Intoxikation. In einem Falle lag das Bild einer perakuten Sepsis vor, im anderen Falle das einer schon in Remission befindlichen Agranulozytose und endlich im dritten Falle das einer schweren Pneumonie. In allen drei Fällen muß eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke angenommen werden, wie sie bei schwer und dekrepide Kranken zu erwarten ist. Bei i.m. Anwendung des P. sind derartige Überlegungen im Einzelfalle wichtig (z. B. auch bei Harnstoffretention verschiedener Genese), um unerwartete Zwischenfälle richtig einzuschätzen oder durch Anwendung eines anderen Antibiotikums zu vermeiden. Auch bei gleichzeitiger Anwendung anderer Medikamente wäre deren etwaige Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke vorher in Rechnung zu setzen.

In diesem Zusammenhang muß noch darauf eingegangen werden, daß neben einer primären hirntoxischen Schädigung auch eine **allergische P.-Schädigung** in seltenen Fällen mitwirken kann. Im Schrifttum ist sicherlich in übertriebener Weise die allergische Genese der akuten schweren allgemeinen Giftbilder diskutiert worden. Wir meinen natürlich nicht örtliche an der Haut und den Schleimhäuten sich abspielende allergische P.-Reaktionen, wie sie auch von uns nicht selten beobachtet wurden, sondern wir beschränken uns auf die eigenartigen schweren allgemeinen und zerebral ausgelösten Vergiftungsbilder, wie wir sie beschrieben haben. Die Tatsache, daß ganz vereinzelt auch bei den letztgenannten schweren P.-Schädigungen allergische Reaktionen mitwirken können, geht daraus hervor, daß gelegentlich Serum-Antikörper gegen P. bei solchen Krankheitszuständen nachgewiesen wurden (34). Sollten sich in der Folgezeit diese unseres Wissens bisher nur von einem Autor mitgeteilten Befunde über P.-Antikörperbildung bei solchen Kranken mit den schwer toxischen Vergiftungsbildern bestätigen lassen, so wäre wohl anzunehmen, daß nicht nur Haut- und Schleimhäute, sondern ausnahmsweise auch einmal der Gefäßapparat der Blut-Hirn-Schranke als Schockorgan reagieren könnte, dadurch ungehindert ausreichende P.-Mengen zum Gehirn gelangen, die das typische zerebral-toxische Vergiftungsbild bewirken.

Echte allergische Allgemeinreaktionen nach Penicillin haben auch wir vereinzelt gesehen, z. B. bei einem wochenlang behandelten Kranken mit Endocarditis lenta auf normale intramuskulär verabfolgte P.-Dosis schwere Schockerscheinungen mit tiefem Blutdruckabfall. Bei der Austestung rief bereits eine intrakutane Dosis von nur 10 E. P. eine ausgedehnte örtliche Hautreaktion hervor. Es gelang uns, unter fortlaufenden kleinen Cortisongaben vor jeder dosismäßig ansteigenden P.-Injektion innerhalb von nur zwei Tagen jegliche Überempfindlichkeit zu überwinden und dann die volle therapeutische Dosis von 2 Mill. E. P. am Tag anzuwenden. Bei echten allergischen Allgemeinreaktionen ist keine Dosisabhängigkeit zu erwarten, dagegen pflegen als Frühsymptom Blutdruck- und Thrombozytenabfall neben anderen Symptomen aufzutreten. Wir sind sicher, diese allergischen von den zerebral toxischen Schäden abtrennen zu können.

Das Gehirn aller Tierarten und des Menschen ist gegenüber P. in hohem Maße empfindlich und wird, wie von uns erwiesen, durch die Blut-Hirn-Schranken-Funktion vor dem toxischen Angriff des P. entscheidend geschützt. Bei der quantitativen Austestung der **P.-Hirn-Spiegel verschiedener Tierarten** fanden wir schon bei i.m. P.-Applikation einen relativ hohen P.-Hirn-Spiegel beim Meerschweinchen und als Folge davon toxische und meist tödliche Vergiftungsbilder. Bei Ratten und Kaninchen und auch beim Menschen war dagegen nach sehr viel größerer i.m. P.-Dosis überhaupt kein P. im Hirn nachzuweisen und irgendwelche Zwischenfälle traten nie auf. Wir gingen dem unterschiedlichen Verhalten von Meerschweinchen einerseits, Ratten, Kaninchen und Menschen andererseits nach und fanden, daß die Ursache nicht in einem verschiedenen Verhalten der Blut-Hirn-Schranken-Funktion liegt. Vielmehr gelang uns der bemerkenswerte Nachweis, daß die relativ giftunempfindlichen Lebewesen, wie Ratten, Kaninchen und auch die Menschen, einen hochaktiven das P. zerstörenden fermentartigen Stoff mit Penicillinaseaktivität im Hirn haben, der bei den überaus P.-giftempfindlichen Meerschweinchen völlig fehlt (s. Abb. 2).

Nach dieser Aufklärung war es möglich, die Befunde von E. Tonutti und Matzner (53) zu verstehen, die erstmals und vor unseren Untersuchungen bereits festgestellt hatten, daß die Meerschweinchen im Vergleich zu Ratten gegenüber P. hochempfindlich sind und daß hierbei nervale Faktoren eine besondere Rolle spielen müßten.

Wir kommen jetzt zur Besprechung der von uns studierten typischen **zerebral ausgelösten Vergiftungsbilder nach P.** Auf dieses Studium haben wir deshalb besonderen Wert gelegt, damit man in der Lage ist, P.-Vergiftungsbilder auch am Krankenbett zu erkennen und vom Ablauf des Grundleidens abzutrennen. Wir haben 3 typische Standardsyndrome im Tierversuch, aber auch nach eigenen Beobachtungen am Menschen feststellen können (26): das allgemeine Krampfbild, Lungenödem mit Lungenblutungen und endlich die Enterokolitis. Bereits Tonutti und Matzner (53) haben im Tierversuch derartige charakteristische Symptome festgestellt. Die perakute Intoxikation verläuft meist mit dem zum Tode führenden generalisierten Krampfbild, dem zuweilen ausgebreitete tonisch-klonische Krämpfe, auch ungeordnete

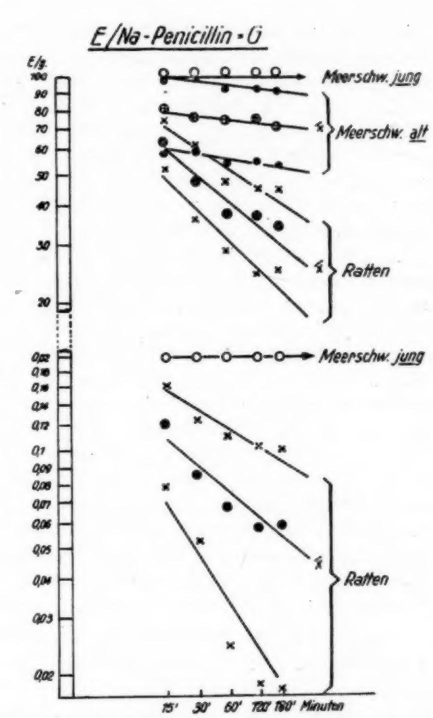


Abb. 2: (Zusammengestellt nach Koch, Bohn, Heiss und Schneider): Prüfung des Hirngewebsbreies auf Penicillinaseaktivität.
Abszisse: Die Zeitabstände, in denen Hirnbreiproben zur Untersuchung entnommen werden.
Ordinate: Wiedergefundene Penicillinmengen.
Im oberen Kurventeil wurden pro g Hirngewebsbrei je 100 E. Penicillin, im unteren Kurventeil je 0,2 E. auf 1 g Hirngewebsbrei zugegeben.
Stark aufgetragene Punkte: Mittelwerte der Bestimmungen an je 10 (bzw. 5) Hirnbreien.
Schwache Punkte: Grenzen der zweifachen Standardabweichung der Mittelwerte.
Ergebnisse: Im Hirnbrei von 300 g schweren Meerschweinchen (jungen Tieren) bleibt die mikrobiologisch gemessene Penicillinkonzentration in der geprüften Zeitspanne gleich hoch (keine Penicillinaseaktivität).
Im Hirnbrei von 1000 g schweren Meerschweinchen (alten Tieren) sinkt die Penicillinkonzentration langsam ab, und es ist eine gewisse Penicillinaseaktivität nachweisbar. (Alte schwere Meerschweinchen sind gegenüber dem toxischen P.-Effekt wesentlich weniger empfindlich als junge Tiere!)
Im Hirnbrei von Ratten ist eine starke Penicillinaseaktivität vorhanden, die ausreicht, um innerhalb von 15 bis 30 Minuten die Hälfte des zugesetzten Penicillins biologisch unwirksam zu machen (Halbwertszeit). Die Dauer der „Halbwertszeit" ist unabhängig von der zugesetzten P.-Menge.

Körper- und Extremitätenbewegungen und vegetative Reizerscheinungen beigegeben sind. Der Endzustand geht meist mit unwillkürlichem Urin- und Kotabgang, Schnappatmung und Atemlähmung einher. Hirnpathologische Untersuchungen von Ule[1]), 3 Stunden nach intrakarotischer P.-Gabe, zeigten wegen des schnellen tödlichen Ausgangs beim Meerschweinchen nur mäßiges Hirnödem mit perivaskulären Exsudationen, keine Zellnekrosen, Blutungen oder Gefäßarrosionen. Das 2. Standardsyndrom: Lungenödem mit Lungenblutungen fanden wir bei der perakuten Vergiftung dem 1. Standardsyndrom meistens aufgepfropft, wobei es als eigentliche Todesursache entscheidend mitwirkte. Bei mehr protrahierter Giftwirkung konnte dieses Standardsyndrom auch ohne Krampfbild auftreten und dann u. U. vom Tier überwunden werden.

Das 3. Standardsyndrom, die „sogenannte diffuse Enterokolitis", wurde nur bei ausgesprochen protrahierter P.-Vergiftung beobachtet. Bei den kleinen Tieren führte auch dieses mehr chronische Vergiftungsbild meist zu tödlichem Ausgang. Beim Menschen konnte dieses Standardbild bei höherer P.-Dosierung für sich allein in Erscheinung treten. Bei Kranken mit deutlich herabgesetztem Kräftezustand, auch bei Greisen, kann es zum tödlichen Ausgang kommen.

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Tonutti und Matzner (53) handelt es sich bei der Enterokolitis primär nicht um eine bakteriell bedingte Darmwandentzündung, sondern um eine nerval ausgelöste akute diffuse Schädigung des gesamten Kapillarapparates der Darmwand, wobei es nach unseren Untersuchungen (26) zum Durchtritt von Blut und Plasma ins Darmlumen kommt, sekundär zu anhaltenden Durchfällen, oft mit protrahiertem protoplasmatischem Kollaps, zu Hämokonzentration, Oligurie und Anurie, zu sekundärer Demineralisation und schwerer Hypoglykämie (Abb. 3). Durch die von uns erstmals ausgeführten quantitativen P.-Hirn-Spiegeluntersuchungen am Tier gelang uns der eindeutige Nachweis, daß die Überschreitung eines ganz bestimmten P.-Schwellenwertes im Hirngewebe für das Auftreten der toxischen Erscheinungen maßgebend ist.

Der Frage einer etwaigen **Störung der normalen Darmflora bei der Enterokolitis** sind wir neuerdings in eingehenden Studien nachgegangen (17). Dabei zeigte sich, daß keine Änderung der physiologischen Darmflora festzustellen ist, wenn man bei laparotomierten Meerschweinchen gelöstes P. in wechselnden bis hohen Dosen in das Lumen der oberen Dünndarmabschnitte injiziert hatte. Wendet man bei diesen Versuchen sehr hohe P.-Dosen an, so daß ausreichend große P.-Mengen zur Resorption und zum Hirn gelangen können, so kann jetzt der P.-Schwellenwert des Hirns überschritten werden und auf zerebraltoxischem Wege das Bild der Enterokolitis zur Auslösung kommen. Mit einer Änderung der Darmflora ist erst beim chronischen Ablauf der Enterokolitis dadurch zu rechnen, daß durch die akute zerebral ausgelöste Darmwandernährungsstörung der Mutterboden für die Bakterien sich geändert hat. Nach jahrelanger fruchtloser Diskussion zu dieser Frage wäre es an der Zeit, die angeführten Überlegungen zu berücksichtigen.

Die besonderen Gefahren der Penicillin-Ester-Anwendung

In besonderen, darauf gerichteten experimentellen Untersuchungen (58) haben wir den Nachweis erbracht, daß P.-Ester-Gabe beim Tier durchwegs häufiger Intoxikationen bewirkt, als die Verabfolgung des gelösten krist. P. Man schätzt, daß auch beim Menschen die Anwendung des P. E. 130mal häufiger zu toxischen Reaktionen führt als jene des Procain-P. (56). Die Ursache für die größere Toxizität der Esterverbindung liegt nach unseren Untersuchungen in ihrer Eigenschaft einer nur wenig behinderten Passage durch die Blut-Hirn-Schranke, deren Schutz-

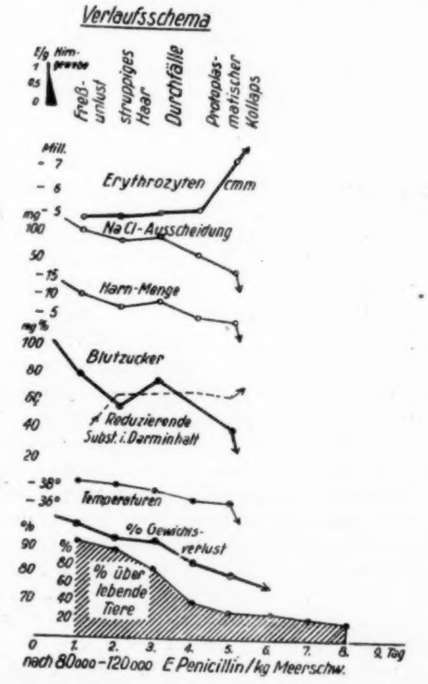


Abb. 3 (Nach Werten von Koch, Bohn, Heiss und Schneider): Der Krankheitsverlauf der Penicillinenterokolitis nach einmaliger i.m. P.-Verabfolgung (bei insgesamt 160 Meerschweinchen). Den Krankheitserscheinungen geht das Eindringen des P. in das empfindliche Hirngewebe voraus. Nach einer gewissen Latenzzeit kommt es zu charakteristischen klinischen Erscheinungen: Durchfall, Abfall der Harn- und Kochsalzausscheidung, Gewichtsverlust, Anstieg der Erythrozytenzahl, Abfall des Blutzuckers und entsprechendem Anstieg reduzierender Substanzen im Darminhalt (Traubenzucker?), Temperatursturz, alles im Sinne eines terminalen protoplasmatischen Kollapses.

[1]) Herrn Dr. Ule, z. Z. Universitäts-Nervenklinik Kiel, danken wir für seine Untersuchungen.

funktion also weitgehend verringert ist. Der vermehrte Gifteffekt wird daher nicht nur bei der Applikation in die Blutbahn, sondern auch bereits in beträchtlichem Maße bei der i.m. Applikation sich auswirken. Die **mangelnde Schutzfunktion der Blut-Hirn-Schranke gegenüber den Ester-P.** läßt sich am besten durch die Beziehung zwischen dem Verhältnis von Blut-P.- und Hirn-P.-Spiegel darlegen, das für das gelöste P. = 200 : 1, für Ester-P. = 10 : 1 beträgt.

Aus dem Gesagten ist zu verstehen, daß die Ester-P. (deutscher Handelsname „Pulmo 500") schon bei der i.m. Injektion die Blut-Hirn-Schranke ungehindert passieren, so daß der Toxizitätsschwellenwert im Gehirn überschritten wird, Beobachtungen, die wir beim i.m. gegebenen krist. P. nur ganz ausnahmsweise, nämlich bei bestimmten Erkrankungen sahen. Es ist daher auch zu verstehen, daß man bei Ester-P. durchwegs die lebensbedrohlichen perakuten Vergiftungsbilder sah, weniger die protrahierten Erscheinungen der sogenannten Enterokolitis.

Die Deutung unserer Beobachtungsergebnisse haben eine vielfache Stütze durch ähnliche Beobachtungen im Schrifttum erfahren (1, 7, 51). Leider haben die Autoren vielfach die zu bequeme Annahme einer allergischen Pathogenese gewählt. Dagegen sprechen eindeutig unsere eigenen tierexperimentellen Untersuchungen, aber auch die klinischen Beobachtungen jener Autoren (1), die eine deutliche Dosisabhängigkeit des Gifteffektes feststellen konnten, was von vornherein gegen die allergische Genese spricht.

Wir haben mit Absicht in dieser kurzen Übersicht die Gefahren der Ester-P. besonders hervorgehoben, weil unsere Warnungen im Schrifttum und auch bei der Industrie unberücksichtigt geblieben sind, die Kenntnis dieser Tatsachen aber im Interesse unserer Kranken notwendig ist.

Die Intoxikation mit Tetracyclinen

Sie ist sowohl im Schrifttum wie auch bei den Ärzten weit mehr bekannt geworden als die eben beschriebene P.-Vergiftung. Tatsächlich wird sie auch heute noch oft gesehen, obwohl man die in früheren Jahren von den Amerikanern empfohlenen exorbitant hohen Dosen bei der Anwendung am Kranken allmählich zurückgesetzt hat. Unsere eigenen klinischen Beobachtungen sind zahlenmäßig gering. Das liegt einmal daran, daß wir von vornherein seit den ersten therapeutischen Versuchen mit Tetracyclinen die Einzeldosis so gut wie nie über 200 mg i.v. und die tägliche Dosis nie über 400 bis 500 mg angesetzt haben, wobei der antibiotische Wirkungseffekt in keiner Weise durch diese geringere Dosis gegenüber den Erfolgen im Schrifttum beeinträchtigt war. Die andere Ursache unserer spärlichen eigenen Beobachtungen über Vergiftungsbilder mit Tetracyclinen, die wir besonders reichlich in der Klinik anwenden, liegt daran, daß wir auf Grund der von uns vor Jahren aufgeklärten Pathogenese der Giftwirkung in der Lage waren, bei besonders gefährdeten Krankheitszuständen viel vorsichtiger zu dosieren, bzw. derartige Kranke von der Tetracyclinbehandlung auszuschließen.

Wiederum war es Bateman (2), der besonders eindrucksvolle Beobachtungen am Menschen beschrieben hat, als er 10 Kranke mit dem Ziele der Tumorwachstumsbekämpfung Einzeldosen von 2 g Terramycin i.v. verabfolgte, und nach einer Latenzzeit von wenigen Tagen 8 von diesen Kranken verlor. Es stellten sich großer Durst, Bilirubin-, Rest-N- und Harnsäure anstieg im Serum ein. Bei Blutdruckabsturz starben die Kranken im Schockzustand. Ähnliche Beobachtungen wurden im Schrifttum in der Folgezeit in großer Zahl mitgeteilt, und zwar wird als ein besonderes charakteristisches Symptom die hämorrhagische Diathese erwähnt (35, 44, 46), die oft der einzige pathologisch-anatomische Befund sein kann. Da es sich überwiegend um Darmwandblutungen handelt, findet man auch bei der Tetracyclinvergiftung oft Durchfälle angegeben, die meistens als eine blutige Enterokolitis angesprochen und mit einer durch das Antibiotikum bewirkten Schädigung der Darmflora in unmittelbarem Zusammenhang gebracht wird (5, 6, 21—23, 38). Daß diese einfache Schlußfolgerung nicht zutreffend ist, läßt sich schon daraus entnehmen, daß man Gesunde oder noch leistungsfähige Kranke über viele Monate, ja sogar jahrelang, mit T. per os behandeln kann, ohne daß die gefürchtete Enterokolitis auftritt oder eine durchwegs pathogene Darmflora sich einstellt (12, 59). Erinnert sei daran, daß amerikanische Schweinezüchter mit Vorteil Aureomycin per os ihren Tieren gaben und eine besondere Freßlust und Mast erreichten, während Enterokolitis bei den Tieren nicht auftrat. Bei jenen klinischen Beobachtungen mit deutlich veränderter Bakterienflora des Darmes, etwa Auftreten resistenter Staphylokokken, ist nach neuerer Auffassung (3, 18), der wir uns auf Grund unserer tierexperimentellen Ergebnisse anschließen, eher daran zu denken, daß wiederum eine geänderte Darmflora nicht das Primäre ist, sondern daß diese auf dem Boden einer ernährungsgeschädigten Darmsekretion Platz ergreifen kann. So ist die Neigung zu Enterokolitis bei Greisen (21), bei Alkoholikern (21), Karzinomträgern (2), auch bei Kranken mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (21), infolge ihrer beträchtlich herabgesetzten unspezifischen Widerstandsfähigkeit, zu verstehen. So hat man auch nach Bauchoperationen schwere Enterokolitiden mit geänderter Darmflora ohne vorangegangene Behandlung mit Antibiotika beobachten können (3, 18). Allergische Ursachen, etwa Zufuhr von Blutkonserven oder Narkosemitteln bei diesen Kranken dürften nur in seltenen Fällen eine Rolle spielen.

Über **unsere tierexperimentellen Untersuchungen zur Aufklärung der T.-Intoxikation** hat unser Arbeitskreis anderenorts eingehend berichtet (29). An dieser Stelle sei eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse mitgeteilt. Die klinischen Vergiftungsbilder im Tierversuch entsprechen den Beobachtungen über toxische Schäden beim kranken Menschen (Abb. 4).

Unsere eingehenden experimentellen Untersuchungen haben gezeigt, daß im klinischen Bild der T.-Vergiftung eine merk-

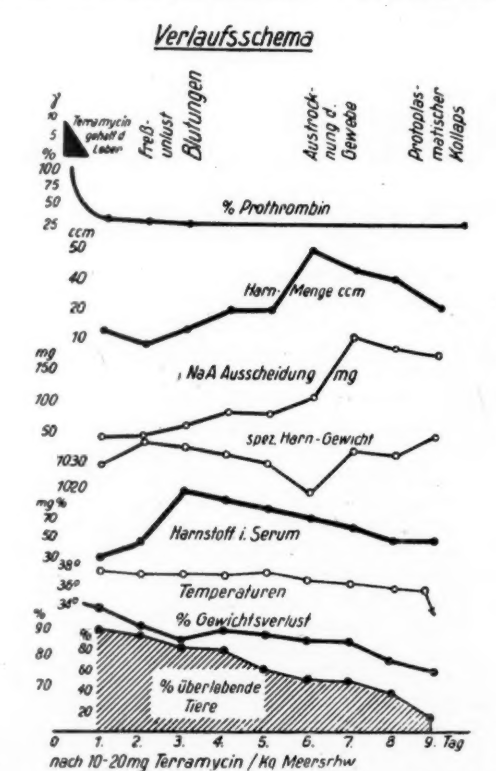


Abb. 4 (Nach Werten von Koch, Heiss, Wachtel und Schompert): Der Krankheitsverlauf der Intoxikation nach einmaliger intravasaler Oxytetracyclinverabfolgung (bei 90 Meerschweinchen). Die Krankheitserscheinungen werden ausgelöst durch das die Lebersubstanz angreifende Oxytetracyclin. Schon wenige Stunden nach Injektion einer kleinen Oxytetracyclinmenge kommt es zu einem Abfall der „Prothrombinzeit" (bestimmt nach Quick) zum Teil bis auf unmeßbare Werte. Gleichzeitig setzen diffuse Blutungen in verschiedenen Organen, insbesondere Lungen, Darmwand, Unterhaut, Hirn ein. Die Harnmenge und die Kochsalzausscheidung im Urin steigen sprunghaft auf sehr hohe Werte (sekundärer Nierentubulischaden), während die Harnstoffwerte initial ansteigen und später wieder etwas abfallen. Als Folge von Harnflut und späteren Durchfällen kommt es zu Austrocknungserscheinungen und schließlich zum protoplasmatischen Kollaps mit Temperatursturz, Gewichtsverlust, Anstieg der Erythrozytenzahl und Hypoglykämie.

würdige Ähnlichkeit mit dem der P.-Vergiftung besteht, obwohl die Pathogenese durchaus nicht gleichartig ist.

Die summarische Aufzählung der **Vergiftungsbilder** beinhaltet Symptome wiederum allgemeiner Schleimhaut- und auch Lungenblutungen, Bilder mit Durchfällen als Ausdruck einer Enterokolitis, und endlich, vor allem im Tierversuch, seltener beim Menschen (9, 29), allgemeine Krampferscheinungen. Darüber hinaus findet man eine ausgesprochene Schädigung der Nierenfunktion (49), die sich aber als sekundär entstanden erwiesen hat. Wie bereits erwähnt, sind die gen. Standardsyndrome der T.-Intoxikation trotz ihrer Ähnlichkeit mit denen der P.-Vergiftung nicht zerebral ausgelöst. Vielmehr hat sich gezeigt, daß die einzelnen Symptome eine ganz verschiedene Entstehungsursache haben. Die eindrucksvollen Schleimhautblutungen sind durch eine Störung im Gerinnungssystem bedingt, und zwar durch eine mangelnde Prothrombinfaktor-VII-Bildung in der Leber. Unter den verschiedenen Organen erwies sich nämlich die Leber als am meisten geschädigt. Auch die blutigen Durchfälle hingen mit der Blutungsneigung im Magen-Darm-Kanal zusammen. Sekundär können sich Störungen der Darmflora ausbilden. Da aber auch geschwürige Prozesse im Darmkanal der Tiere nachweisbar waren, deren Pathogenese von uns nicht restlos aufgeklärt werden konnte, scheint eine toxische Wirkung auf die Darmwand zusätzlich vorhanden zu sein.

Das Auftreten der allgemeinen Krampfbilder war infolge Injektion der stark basisch reagierenden T.-Präparate durch die akute Änderung der Wasserstoff-Ionen-Konzentration im Blute und Gewebe rein peripher im Gebiet der Muskulatur bedingt. Als Beweis dieser Wirkungsweise gelang uns das gleichartige Auftreten von allgemeinen Krampfbildern durch i.v. Injektion irgendwelcher Säuren oder Basen mit den pH von 1 bis 2 oder jenseits von 9, wie sie bei den T.-Präparaten vorliegen. Außerdem gelang die Verhinderung der Krampferscheinung durch vorherige sorgfältige Abpufferung der angewandten Säuren und Basen, aber auch des T.-Präparates selbst bis nahe zum Neutralpunkt. Im Oxy-T. ist das Lösungsmittel Natrium-Glycinat die Ursache für die stark alkalische Reaktion des Präparates. Wir wissen, daß die Industrie dabei ist, unsere Beobachtungen zum Nutzen der Kranken auszuwerten, so daß zu erwarten ist, daß die späteren Präparate auch bei hoher Dosierung und besonders gefährdeten Kranken noch weniger toxisch wirken.

Überraschenderweise zeigten sich wiederum die Ratten gegenüber den Meerschweinchen als widerstandsfähig gegenüber einer Leberstörung mit dem Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese. Beim weiteren Studium ergab sich, daß das Lebervenen- und -Arterienblut und das Pfortaderblut der Ratte einen gleich hohen T.-Spiegel wie das übrige Gefäßsystem haben, während die blutfreie Lebersubstanz und die Gallenflüssigkeit vollkommen T.-frei sind. Im Gegensatz dazu enthielt die blutfreie Lebersubstanz sowie die Gallenflüssigkeit des Meerschweinchens reichlich T., und der Spiegel des Lebervenenblutes war wesentlich tiefer als der des Arterien- oder des Pfortaderblutes. Es besteht also gewissermaßen eine Schutzfunktion des Leberkapillarsystems gegenüber Durchtritt von T. in die Lebersubstanz bei der Ratte (und vermutlich bei vielen anderen Tierarten und beim Menschen), während diese Schutzfunktion bei den hochempfindlich reagierenden Meerschweinchen gänzlich fehlte. Schädigte man im Tierversuch mit Leberzellgiften (kleinste Dosen Tetrachlorkohlenstoff oder größere Dosen Luminal) diese „Blut-Leber-Schranke", so wurde die „Blut-Leber-Schranke" gegenüber T. unwirksam und die Ratten reagierten genau so toxisch wie normalerweise die Meerschweinchen.

Aus diesen bereits im Jahre 1954 publizierten tierexperimentellen Untersuchungen konnten wir für unsere lebergeschädigten Kranken, die wir nur mit sehr kleinen T.-Einzeldosen, dafür mehrfach am Tage, i.v. behandelten, oder bei denen wir ein anderes Antibiotikum verwandten, Schaden verhüten. Erst im letzten Jahr sind von anderer Seite unsere Befunde beim lebergeschädigten Menschen bestätigt worden (39), indem man in der Gallenflüssigkeit dieser Leberkranken in Bestätigung unserer Tierversuche reichliche Mengen von T. nachweisen konnte, die man beim lebergesunden Menschen stets vermißte.

DK 615.779.932 - 099

Schrifttum: 1. Barach, A. L., Bickerman, H. A., Rose, H. M., Melcher, G. W.: Dis. Chest, 23 (1953), S. 121. — 2. Bateman, J. C., Barberio, J. R., Grive, P., Klopp, C. T., Pierpont, H.: Arch. Int. Med. (USA), 90 (1952), S. 762. — 3. Beatty, E. C., Hawes, Chr. R. J.: Pediatrics, 46 (1955), S. 654. — 4. Beickert, P., Noetzel, H.: Klin. Wschr., 30 (1952), S. 27. — 5. Bernhardt, G.: Schweiz. med. Wschr., 82 (1952), 52, S. 1335. — 6. Bernstein, A., Reber, H.: Schweiz. med. Wschr., 81 (1951), 17, S. 402. — 7. Chotkowski, L. A.: New Engl. J. Med., 248 (1953), S. 1022. — 8. Cohen, M. M.: J. Neuropath., Baltimore, 11 (1952), S. 335. — 9. Ducci, H., Katz, R.: Gastroenterol. (1952), 21, S. 357. — 10. Fairlie, C. W., Kendall, R. E.: J. Amer. Med. Ass., 153 (1953), 90. — 11. Feinberg, S. M., Feinberg, A. R., Moran, C. F.: J. Amer. Med. Ass., 152 (1953), 2, S. 114. — 12. Fischer, H.: Münch. med. Wschr. (1956), 27, S. 913. — 13. Grinschgl, G., Walcher, F. K.: Wien. Klin. Med. (1955), 10, S. 400. — 14. Guild, H. J., Petersen, D. C.: Antibiotics Ann. (1954/55), S. 933. — 15. Haizmann, R.: Zschr. exper. Med., 127 (1956), S. 369, 382, 396. — 16. Haizmann, R.: Zschr. exper. Med., 127 (1956), S. 465. — 17. Heiss, F., Wichmann, G., Kügelgen, H. v., Koch, E.: (im Druck). — 18. Helmer, F.: Wien. klin. Wschr., 67 (1955), S. 949. — 19. Hoen, E.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 204. — 20. Huber, G.: Dtsch. Zschr. Nervenhk., 171 (1954), S. 460. — 21. Jackson, G. G., Haigh, T. H., Kass, E. H., Womack, C. R., Gocke, T. M., Finland, M.: Amer. Int. Med., 35 (1952), 6, S. 1175. — 22. Janbon, M., Bertrand, L., Roux, J., Salvaing, J.: Montpellier Med. Extr. (1952), 3, S. 312. — 23. Janbon, M., Bertrand, L., Salvaing, J., Labauge, R.: Montpellier Med. Extr. (1952), 3, S. 300. — 24. Koch, E.: Verhdlg. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung, 19 (1953), S. 304. — 25. Koch, E.: Verhdlg. Dtsch. Ges. inn. Med., 60. Kongr. (1954), S. 726. — 26. Koch, E., Bohn, H., Heiss, F., Schneider, R.: Arch. exper. Path. Pharmak., 220 (1953), S. 157. — 27. Koch, E., Heiss, F.: Vortrag Med. Ges. Gießen (1953), ref. Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 272. — 28. Koch, E., Heiss, F., Schneider, R.: Medizinische (1952), 38, S. 1184. — 29. Koch, E., Heiss, F., Wachtel, H. J., Schompert, K.: Medizinische (1954), 21, S. 742. — 30. Kryger, G., Thorn, W.: Nord. Med. (1953), 49, S. 848. — 31. Lepper, M. H., Wolfe, C. K., Zimmerman, H. J., Caldwell, E. R., Spies, H. W., Dowling, H. L.: Arch. Int. Med., Chicago, 88 (1951), S. 271. — 32. Lereboullet, J., Savin-Jalloustre, H.: Bull. et Nat. Soc. Med. Hôp., Paris (1947), S. 775. — 33. Liebegott, G.: Beitr. path. Anat., 115 (1955), S. 206. — 34. Mayer, J.: J. Amer. Med. Ass., 151 (1953), S. 351. — 35. Meier, F.: Schweiz. med. Wschr., 82 (1952), 52, S. 1337. — 36. Miller, F. L., Walker, R.: New Engl. J. Med., 249 (1953), 12, S. 479. — 37. Peters, E., Barton, L.: Amer. J. Syph. (1947), 31, S. 522. — 38. Rickert, P.: Dtsch. med. Wschr. (1955), 22, S. 855. — 39. Rissel, E., Schnack, H., Wewalka, F.: Wien. klin. Wschr., 67 (1955), S. 837. — 40. Rolle, M., Mayer, H.: Arch. Hyg., 137 (1953), S. 596. — 41. Rotter, W., Wagner, L.: Zbl. Path., 89 (1952), S. 137. — 42. Rubin, W.: Drug Trade News, 24 (1955), S. 53; Ber. über Antibiotica Sympos., Washington. — 43. Ruschmann, E.: Zschr. Hyg., 140 (1954), S. 264. — 44. Sborov, V. M., Sutherland, D. A.: Gastroenterology (1951), 18, S. 598. — 45. Scott, Maxwell, Scinner: J. Amer. Med. Ass., 139 (1949), S. 217. — 46. Senn, A.: Praxis (Schweiz), 42 (1953), 20, S. 407. — 47. Siebert, G.: Med. Klin. (1954), S. 1265. — 48. Siegal, S.: J. Amer. Med. Ass., 129 (1945), S. 547. — 49. Smith, O. W., Roby, C. C., Smith, G. V.: Amer. J. Obstr. Gynec., 68 (1954), S. 191. — 50. Spatz, H.: Arch. Psychiatr., 101 (1934), S. 267. — 51. Stormont, R. T.: Report of the Council on Pharm. a. Chemistry. J. Amer. Med. Ass., 151 (1953), S. 1105. — 52. Tonutti, E.: Acta Neuroveget., 6 (1953), 3—4, S. 220. — 53. Tonutti, E., Matzner, K. H.: Klin. Wschr. (1950), S. 516. — 54. Traina, I.: Lattante Parma, 11 (1951), S. 34. — 55. Waldbott, G.: J. Amer. Med. Ass., 139 (1949), S. 526. — 56. Walter, A. M., Heilmeyer, L.: Antibiotica Fibel, Georg Thieme (1954). — 57. Wellman, W., Dodge jr., H. W., Heilman, F. R., Petersen, M. C.: J. Laborat. Clin. Med., S. Louis, 43 (1954), S. 275. — 58. Wichmann, G., Koch, E., Heiss, F.: Zschr. klin. Med., 154 (1956), S. 111. — 59. Zink, A. O.: Referat Therapiekongreß, Karlsruhe (1954).

Summary: It is much too little known that under certain conditions penicillins and tetracyclines can evoke serious intoxications. The penicillin-sensitive organ in humans and animals is the brain. The characteristic standard-syndromes of penicillin-intoxication, such as convulsive manifestations, pulmonary oedema, pulmonary haemorrhage, and protracted enterocolitis are all cerebrally released. Various protective functions against the action of penicillin are effective, such as the so-called blood-spinal fluid barrier and the "penicillinase-activity" of the cerebral tissue. These functions can be eliminated and avoided by special modes of application (intrathecal!), or can apparently be impaired by various diseases. This may result in manifestations of intoxication. Penicillin-ester preparations penetrate the blood-spinal fluid barrier, have a toxic effect, and can therefore not be advocated for therapeutic employment.

Tetracyclines may have a hepatotoxic effect in patients suffering from liver diseases. The characteristic symptoms are haemorrhagic diathesis with disturbance of prothrombin-factor VII formation in the liver, pulmonary haemorrhages, and enterocolitis after haemorrhages of the intestinal wall.

Résumé: Malgré l'utilisation de la pénicilline et de la tétracycline depuis des années, il est encore insuffisamment connu qu'il est possible de provoquer des intoxications graves avec ces deux antibiotiques dans certaines circonstances. Bien que de nombreuses observations aient déjà été publiées sur des cas indubitables d'intoxications par les antibiotiques, il est difficile de se faire une idée précise sur la fréquence de ces intoxications, parce que ces symptômes d'intoxication sont trop facilement considérés à tort comme des aggravations spontanées de la maladie de base. Des recherches expérimentales poursuivient durant des années ont montré que l'organe le plus sensible à la pénicilline chez l'animal et chez l'homme était le cerveau et que le syndrome caractéristique et classique de l'intoxication par la pénicilline décrit par nous — crampes généralisées, œdème des poumons et hémorragies pulmonaires et entérocolite plus traînante — a une origine cérébrale.

Dans les conditions ordinaires d'administration de pénicilline par voie intra-musculaire, on n'observe généralement pas de symptômes

d'intoxication, même si les doses administrées sont élevées, parce que la barrière sang-cerveau protège ce dernier et que les petites quantités de pénicilline qui pénètrent dans le cerveau par unité de temps peuvent être neutralisées par la pénicillinase qui se trouve dans la substance cérébrale, comme nous avons pu le démontrer, ce qui empêche l'intoxication de se produire. Mais ceci n'est pas le cas pour les préparations d'esters de pénicilline (connues en Allemagne dans le commerce sous le nom de «pulmo 500»), qui traversent la barrière hémato-cérébrale, même après des injections intra-musculaires et provoquent ainsi plus souvent des intoxications.

Quand la pénicilline est introduite par voie intra-thécale ou appliquée directement dans le cerveau (opération cérébrale, abcès du cerveau) on contourne la barrière hémato-cérébrale et on observe alors régulièrement des phénomènes d'intoxication grave. Il existe également un danger particulier d'intoxication grave au cours des administrations de pénicilline par voie intra-artérielle ou intra-veineuse parce que d'une part la barrière cérébrale peut être forcée et que d'autre part l'activité de la pénicilline peut être augmentée.

Nous avons pu mettre en évidence que dans les intoxications par la tétracycline c'est le foie qui est l'organe le plus sensible à l'intoxication. Il existe des rapports quantitatifs entre le taux de la tétracycline dans le foie et la bile et le degré de toxicité. Les malades souffrant du foie ne pourraient donc en recevoir que de petites doses ou même pas du tout. Le symptôme le plus frappant, les hémorragies des muqueuses (surtout des poumons et du tractus gastro-intestinal) est dû à une destruction de la prothrombine et du facteur VII dans le foie. Les crampes généralisées observées après injection de tétracycline n'ont pas une cause central mais périphérique, elles ne sont pas dues à la tétracycline elle-même, mais bien au solvent fortement basique ou alcalins. Le tamponnement des préparations solubles jusqu'à la neutralisation empêche dans les expériences sur l'animal l'apparition de crampes. Des observations personnelles ont montré que les phénomènes d'intoxication grave et surtout les phénomènes convulsifs graves ne surviennent jamais avec des petites doses (p. ex. 200 mg par voie intra-veineuse).

Anschr. d. Verff.: Gießen, Medizinische u. Nervenklinik, Klinikstr. 32.

Aus der Kinderklinik der Justus-Liebig-Hochschule Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Hungerland*)

Die renal bedingten Störungen des Kalzium- und Phosphat-Haushalts

von *Heinz Hungerland*

Zusammenfassung: Es wird eine Übersicht über die wichtigsten Nierenerkrankungen gegeben, die zu Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt führen können.
Der Mechanismus der jeweiligen Störungen wird diskutiert, und es wird versucht, die ursächlichen Beziehungen zwischen der Nierenfunktionsstörung und der Störung des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels zu klären. Es muß zwischen den Nierenerkrankungen, die die Ursache für die Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel bilden, und solchen, die als Folge primärer Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels auftreten, unterschieden werden.

Die Knochenveränderungen, die im Gefolge schwerer chronischer Nierenerkrankungen auftreten, sind seit langem bekannt. Wiederholt ist versucht worden, an Hand der verschiedenartigsten Beobachtungen die Pathogenese dieser Knochenerkrankungen zu klären. Bei der Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen dieser Erkrankungen und der Schwierigkeiten, die häufig mit der Deutung einzelner Befunde verbunden sind, ist es verständlich, wenn wir sowohl verschiedenen Namen für das gleiche Krankheitsbild als auch einem bestimmten Ausdruck für verschiedene Krankheitsbilder begegnen (renale Rachitis, renaler Zwergwuchs, Osteo-nephropathie, renale Osteitis fibrosa generalisata u. a. m.). Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse können wir verschiedene Formen von Nierenerkrankungen unterscheiden, die zu Störungen im Ca- und Phosphathaushalt führen und gegebenenfalls mit Veränderungen der Knochen einhergehen.

Die **„renale Rachitis" bei „glomerulärer Niereninsuffizienz"** (renale Osteitis fibrosa generalisata — Albright) kann sich im Verlauf einer chronischen Nephritis entwickeln, bei der vorwiegend die Glomerula erkrankt zu sein scheinen. Diese Nephritis geht mit einer stark verminderten, manchmal fehlenden NH_4-Bildung in den Nieren einher. Durch diese Einschränkung der Nierenfunktion wird die Möglichkeit, an Stelle von Na- oder K-Salzen NH_4-Salze im Harn auszuscheiden und dadurch Basen einzusparen, erheblich eingeschränkt. Diese Einschränkung wird weiter dadurch verschlimmert, daß auch die Titrationsazidität, obwohl die H-Ionen-Konzentration des Harnes verhältnismäßig groß sein kann (pH um 5,5 bis 5), in der Regel sehr gering ist, so daß auch die Ausscheidung saurer Valenzen zu gering ist, um wesentliche Basenmengen einsparen zu können.

Auf diese Weise entwickelt sich eine Azidose, die nach Erschöpfung der im Knochen gebundenen Na- und K-Reserven zur Mobilisierung der Ca-Salze des Knochens führt; die Hyperphosphatämie, die sich bei chronischer Niereninsuffizienz ebenfalls entwickelt, scheint durch eine reaktive Hyperfunktion der Epithelkörperchen bedingt zu sein. Auf diese Weise entsteht schließlich das Bild der „renalen Osteitis fibrosa cystica" („hyperphosphatämische renale Rachitis" [F a n c o n i]).

Die **„renale Rachitis" bei „tubulärer Niereninsuffizienz"** (Insuffizienz des proximalen Anteils des Tubulus) wurde zunächst als hypophosphatämischer, nephrotisch-glykosurischer Zwergwuchs (F a n c o n i) beschrieben; später wurde bekannt, daß es sich bei dieser Form der renalen Rachitis um eine ganz andersartige, schwere Stoffwechselerkrankung, die chronische Aminoazidurie (Lignac-Fanconi-Disease, Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom, Zystinose, Zystinspeicherkrankheit, renale Rachtitis mit Aminoazidurie) handelt.

Im Harn des kranken Kindes (die Erkrankung wird nur sehr selten bei Erwachsenen beobachtet) finden sich Aminosäuren, die normalerweise nicht oder nur in sehr geringen Mengen ausgeschieden werden (Cystin, Lysin, Arginin). Frühzeitig stellen sich Polyurie, Isosthenurie, Albuminurie und Glykosurie vom renalen Typus ein. Das Wachstum hört auf und die Knochen können schwere rachitisähnliche Veränderungen zeigen. Der Phosphatgehalt des Serums ist erniedrigt, das gleiche gilt für die Alkalireserve, obwohl der Harn meist alkalisch ist.

Die Ursache der rachitischen Knochenveränderungen, d. h. der Dekalzifizierung, kann in der vermehrten Phosphatausscheidung und in der Azidose liegen (verminderte Alkalireserve), die sich deshalb entwickeln kann, weil der Harn meist alkalisch ist, d. h. die Fähigkeit der Nieren, schwache Säuren ohne Alkali auszuscheiden, fehlt oder herabgesetzt scheint. Bei dieser Form der Nierenerkrankung ist also in erster Linie die Säureausscheidung (Titrationsazidität) beeinträchtigt, während die NH_4-Bildung, zum mindesten im Beginn der Erkrankung und im Gegensatz zur glomerulären Niereninsuffizienz weniger beeinträchtigt scheint. Allerdings war bei manchen Kindern, die mit einer Zystinose erkrankt waren, die Fähigkeit, sauren Harn zu bilden und NH_4 auszuscheiden, erhalten. Die auch hier bestehende Azidose wird durch eine Überproduktion von intermediären Säuren erklärt, wofür aber ein eigentlicher Beweis fehlt. Wesentlich sind wahrscheinlich auch hier, wie meist, die quantitativen Verhältnisse und die Zeitdauer der Krankheit. Eine sehr geringe Einschränkung der Säure- und NH_4-Ausscheidung der Niere kann praktisch nicht nachgewiesen werden, aber sie wird sich im Laufe der Zeit im Stoffwechsel auswirken.

Bei der hier vorliegenden „tubulären" Insuffizienz liegt die Störung im wesentlichen im proximalen Abschnitt des Tubulus, so daß die Rückresorption der Aminosäuren, der Glukose und der Phosphate ungenügend oder aufgehoben ist. Die Ursache scheint in einem Mangel oder einer Unwirksamkeit eines spezifischen Enzyms, der Phosphatase, zu liegen (S t o w e r s, D e n t und B a a r).

Die **„idiopathische renale Azidose"** (Nephrokalzinosis L i g h t w o o d - A l b r i g h t, Insuffizienz des distalen Teils des Tubulus) stellt ein besonders interessantes Krankheitsbild, geradezu

ein Experiment der Natur dar. Bei dieser Erkrankung findet sich im Blut eine Hypophosphatämie, eine Hyperchlorämie und eine verminderte Alkalireserve. Obwohl die Alkalireserve vermindert ist, ist der ausgeschiedene Harn neutral oder alkalisch; er enthält kein oder nur wenig Ammonium, dagegen viel Bikarbonat. Die bestehende Azidose erklärt sich aus der tubulären Insuffizienz der Niere, die keinen sauren Harn ausscheiden und kein NH_4 bilden, somit also keine Basen einsparen kann. Die Ursache dieser Störung scheint in einem Mangel oder der Unwirksamkeit des Karbanhydrase-Enzyms zu liegen, das die Reaktion $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$ beschleunigt. Im Gegensatz zur eben beschriebenen Zystinose (Lignac-Fanconi) muß hier die Störung vor allem in den distalen Tubulusabschnitten lokalisiert werden, obwohl die stark vermehrte Bikarbonatausscheidung auch für dessen gestörte Rückresorption im proximalen Tubulus spricht. Die Glomerulusfunktion dieser Nieren scheint nicht verändert. Die Ca-, K- und Phosphatausscheidung durch die Niere ist vermehrt. Die vermehrte Phosphatausscheidung ist wahrscheinlich die Folge einer reaktiven Hyperfunktion der Epithelkörperchen auf die Hypokalzämie. Die vermehrte Produktion des Parathormons hemmt die HPO_4-Rückresorption und führt zur Phosphatdiurese. Daher kommt es zu osteomalazischen Veränderungen, zur „renalen Rachitis".

Bei längerem Bestehen entwickelt sich sehr wahrscheinlich aus der idiopathischen renalen Azidose die Nephrokalzinose, mit der charakteristischen medullären Verkalkung. Die Kalziumablagerungen finden wir bei dieser Erkrankung vorwiegend in den Tubuli und im Interstitium (Boutourline-Young, Doxiades und Gabrielsen).

Es ist möglich, daß Übergänge zwischen dem Lignac-Fanconi-Syndrom und der renalen Azidose bestehen (Weber). Jedenfalls ist es auffallend, daß sowohl die renale Azidose und Nephrokalzinose wie auch das Lignac-Fanconi-Syndrom beide erfolgreich mit hohen Dosen Vitamin D und reichlichen Gaben von Na-Zitrat behandelt werden konnten (Bickel u. Mitarb., Holt u. McIntosh).

Der **„familiäre persistierende Phosphatdiabetes mit D-Vitamin-resistenter Rachitis"** wurde von Fanconi und Girardet beschrieben, die bei einem 2½j. Knaben eine „D-Vitamin-resistente Rachitis", die offenbar durch eine Störung der Phosphatausscheidung der Niere bedingt war, beobachteten. Weitere Störungen ließen sich nicht feststellen. Auffallenderweise bestand die gleiche Störung der Phosphatausscheidung auch bei der Mutter des Kindes. Es handelte sich hier offenbar um eine pathologische Durchlässigkeit der Nieren für Phosphate, die zu einer Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie führt. Die Erkrankung wurde von Fanconi als Phosphatdiabetes bezeichnet, da anscheinend eine isolierte Störung der Phosphatrückresorption im proximalen Tubulusabschnitt des Nephrons bestand, die, wenn sie mit renaler Glukosurie und Aminoazidurie kombiniert ist, das Bild der oben bereits geschilderten Lignac-Fanconischen Krankheit ergibt. Ähnliche Beobachtungen konnte Fanconi in der Literatur wiederfinden (Albright und Mitarbeiter).

Dieser Phosphatdiabetes läßt sich charakterisieren durch das Fehlen einer Hyperkalzämie und des Anstieges der Phosphatkonzentration im Serum nach den üblichen Vitamin-D-Gaben, zweitens durch die ungewöhnlich hohe Phosphatausscheidung im Harn und schließlich durch sein familiäres Vorkommen.

Die Kinder vertragen auffallenderweise außerordentlich große Mengen Vitamin D, wobei die rachitischen Knochenveränderungen nur eine geringe Besserung erfahren. Die Fanconischen Patienten erhielten wöchentlich 2mal 600 000 I.E. Vitamin D und im Verlauf von 4 Monaten 16 Vitamin-D-Stöße, im ganzen etwa 20 Millionen I.E. Vitamin D, ohne daß toxische Störungen aufgetreten wären.

Während die bisher beschriebenen Veränderungen im Ca- und Phosphathaushalt als Folge einer mehr oder weniger ausgedehnten Erkrankung und damit verbundenen Funktionsstörung der Niere selbst angesehen werden müssen, kennen wir andere Störungen, bei denen umgekehrt der Ca- und Phosphathaushalt primär verändert zu sein scheint. Die Veränderungen der Nierenfunktion, soweit sie auftreten, scheinen hier eine Folge der Stoffwechselstörung. Allerdings sind gerade unsere Kenntnisse über diese Krankheitsbilder noch unvollkommen, und oft ist es derzeit unmöglich, den Ort der Störung genau zu beschreiben, weshalb man zweckmäßigerweise diese Gruppe nach ihrem Leitsymptom als **Hyperkalkämien** mit und ohne renale Störungen zusammenfaßt.

Zu diesen Erkrankungen gehört eine erst in neuerer Zeit bekannt gewordene, eigentümliche Störung, die sogenannte idiopathische Hyperkalkämie der Säuglinge („idiopathic hypercalcaemia of infants with failure to thrive" [Lightwood]).

Die Ursache dieser idiopathischen Hyperkalkämie der Säuglinge (Lightwood, Payne) konnte bis heute noch nicht geklärt werden. Es ist möglich, daß eine verminderte Ca-Ausscheidung durch die Niere mit einer stark vermehrten Ca-Resorption aus dem Darm oder eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D ursächlich eine Rolle spielt. Klinisch sehen wir Anorexie, Erbrechen, Obstipation und Muskelhypotonie, die als unmittelbare Folge der Hyperkalkämie anzusehen sind, Symptome, denen wir dementsprechend auch bei der D-Hypervitaminose begegnen können. Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration kann gleichzeitig beobachtet werden. Das klinische Bild erinnert an die renale Azidose, zu der aber keine Beziehungen bestehen sollen. In der Regel heilt die Erkrankung spontan aus. Ca-arme Ernährung ist zu empfehlen (Ferguson und McGowan).

Die eigentümliche **chronische Hyperkalkämie mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Mißbildungen** (Fanconi und Girardet — Schlesinger, Butler und Black) ist noch völlig ungeklärt.

Dieses Krankheitsbild wird durch folgende Symptome charakterisiert: persistierende Hyperkalkämie und mäßige Hyperphosphatämie bei normaler Cl- und Gesamtbasenkonzentration des Serums. Die Alkalireserve ist etwas vermindert; im Harn ist die Ca-Ausscheidung deutlich, die Phosphatausscheidung wenig erhöht; es besteht Minderwuchs, Osteosklerose aller Knochen, besonders der Schädelbasisknochen und geistiger Entwicklungsrückstand, Strabismus convergens und eine Nephrokalzinose. Als Ausdruck der Störungen der Nierenfunktion sehen wir: Proteinurie, erniedrigten Harnstoffklärwert, Hyperazotämie und Hypertension. Parathormongaben lassen die Phosphatausscheidung prompt ansteigen. Weiter findet sich ein Vitium cordis congenitum und Synostose der Schädelnähte mit Mikrozephalie. Die Krankheit verläuft verhältnismäßig gutartig.

Im Anschluß an die erste Beschreibung des Krankheitsbildes sind noch weitere ähnliche Formen beschrieben worden (Dawson und Craig). Es wurden Krankheitszustände beobachtet, die diese Krankheit als schwere Form der von Lightwood beschriebenen „idiopathic hypercalcaemia of infants with failure to thrive" erscheinen lassen (Lowe, Henderson, Park und McGreal). Obwohl beide Krankheitsbilder deutliche Unterschiede erkennen lassen (Lightwood und Stapleton), erscheint es nicht ausgeschlossen, daß sie ineinander übergehen können.

Das **„Milchtrinkersyndrom"**, „Milk-Alkali-Syndrom" (Burnett-Syndrome) zeigt Hyperkalkämie ohne Hyperkalziurie, Hyperphosphatämie, Kalzinosis (Nephrokalzinosis, Nierensteine und besonders Augenveränderungen) und Azotämie und andere Zeichen der Niereninsuffizienz, dabei gelegentlich eine erhöhte Alkalireserve. Das Syndrom ist wiederholt bei Patienten beobachtet worden, die lange Zeit reichlich Milch und resorbierbare alkalische Salze aufgenommen haben, wie sie zur Behandlung von Magenulzera üblich sind (z. B. Sippy powders = $CaCO_3 + MgO$ oder $NaHCO_3 \cdot MgCO_3$). Klinisch fällt bei diesen Patienten zunächst eine Anorexie, Widerwillen gegen Milch, Übelkeit, Erbrechen und auffallende Müdigkeit auf, Symptome, wie wir sie als Zeichen der Hyperkalkämie bereits kennen; deshalb ist das Krankheitsbild auch nicht immer leicht von einem primären Hyperparathyreoidismus zu unterscheiden, bei

dem sich infolge Nephrokalzinosis oder Pyelonephritis mit Nephrolithiasis sekundär eine Niereninsuffizienz entwickelt hat. Der entscheidende Unterschied liegt darin, daß beim „Milk-Alkali"-Syndrom bei bestehender Hyperkalkämie die Hyperkalziurie fehlt und daß durch Absetzen der Alkaligaben und der sehr Ca-reichen Milch bzw. durch Verabfolgung einer Ca-armen Kost innerhalb von 5—15 Tagen der Ca-Gehalt des Serums normal wird und innerhalb von Monaten die Krankheit im allgemeinen verschwindet. Es ist noch nicht entschieden, ob eine primäre Nierenschädigung, die eine verminderte Ca-Ausscheidung durch die Niere bedingt, Voraussetzung für die Entwicklung des Milk-Alkali-Syndroms ist, oder ob die bestehende Alkalose zu einer entsprechenden Nierenschädigung führt. Ob etwa zwischen dem Milk-Alkali-Syndrom der Erwachsenen und der idiopathischen Hyperkalkämie des Säuglings Beziehungen bestehen, wie Creery vermutet hat, erscheint sehr fraglich.

Eine erhebliche Hyperkalkämie kann gelegentlich bei einer Thyreotoxikose beobachtet werden, so daß klinisch das Bild eines Hyperparathyreoidismus entstehen kann (Rose und Boles). Die Behandlung der Thyreotoxikose läßt diese Erscheinung verschwinden.

Maligne Geschwülste des Skeletts, Leukämien, das multiple Myelom (Kahlersche Krankheit), akute Knochenatrophie, wie sie durch poliomyelitische Lähmungen oder Immobilisierung in Gipsverbänden entstehen kann, Morbus Schaumann-Besnier-Boeck, schließlich länger dauernde asphyktische Zustände, die mit einem erhöhten CO_2-Gehalt des Blutes einhergehen (chronische Emphyseme, interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen, Herzinsuffizienz) können zu Hyperkalkämien führen. In allen diesen Fällen ist die Hyperkalkämie Folge der ursprünglichen Erkrankung, aber diese Hyperkalkämie kann die gleichen Folgen wie die eines primären Hyperparathyreoidismus haben und dadurch leicht die ursprüngliche Krankheit maskieren. Werden unverhältnismäßig große Dosen Vitamin D verabfolgt, so resultiert ebenfalls eine Hyperkalkämie, insbesondere dann, wenn gleichzeitig reichlich Ca zugeführt wird.

AT 10 = Dihydrotachysterin, ein Derivat des Egosterins, bewirkt schon in therapeutischen Dosen einen Anstieg der Ca-Konzentration des Blutes. In seiner Wirkung ist es dem Parathormon insofern ähnlicher als dem Vitamin D, als es größere Anstiege der Ca-Konzentration des Blutes und eine stärkere Vermehrung der Phosphatausscheidung im Harn bewirkt als das Vitamin D. Im Hinblick auf die Ca-Resorption entspricht die Wirkung des Dehydrotachysterins eher der des Vitamins D.

Es möge hier noch abschließend das eigentümliche Krankheitsbild der **Phosphaturie** erwähnt werden. Wir verstehen darunter die Entleerung eines alkalischen oder neutralen milchig-trüben Harnes oder die Trübung des frisch gelassenen Harnes, wenn diese Trübung durch Kalziumphosphate, Kalziumkarbonat und Magnesiumphosphat bedingt ist. Selten ist das ph des Harnes kleiner als 7. Bei ph 6,1 gehen die eben genannten Salze in Lösung.

Wesentlich für die echte Phosphaturie ist also die Reaktion des Harnes und nicht die Ausscheidung der Ca-Salze. Wenn wir unter pathologischen Bedingungen (z. B. Hyperparathyreoidismus) vermehrte Ca- und PO_4-Ausscheidung sehen, so tritt hier meist eine Nephrokalzinosis oder eine Nephrolithiasis, aber keine „Phosphaturie" auf, während umgekehrt bei der Phosphaturie nur selten Steinbildung beobachtet wird. Die „Phosphaturie" stellt demnach keine Störung des Ca- und P-Stoffwechsels dar, sondern eine veränderte Nierensekretion. Die Niere produziert einen neutralen oder alkalischen Harn. Deshalb sehen wir die Phosphaturie physiologischerweise bei alkalischer Kost (reichliche Zufuhr von Früchten und Gemüsen), und wir sehen sie deshalb bei Pflanzenfressern (Kaninchen). Bei der Alkalitherapie, bei Ulkuskranken mit Erbrechen und dadurch bedingtem Säureverlust, bei Hyperventilation wird ebenfalls alkalischer oder neutraler Harn ausgeschieden, und es kann zum Ausfallen der Phosphate kommen. Für die echte Phosphaturie ist aber entscheidend, daß diese Ursachen entfallen und es sich um ein sogenanntes „Anfallsleiden" (Thannhauser) handelt. Lichtwitz hat dieses Leiden damit erklärt, daß die Niere zeitweise die Fähigkeit verloren hat, einen sauren Harn zu bereiten. Es erscheint richtiger zu sagen, daß die Niere unter bestimmten Bedingungen einen alkalischen oder neutralen Harn bildet (vergleichsweise könnte man sonst von einem Muskel in kontrahiertem Zustande sagen, daß er zeitweise die Fähigkeit verloren hätte, zu erschlaffen). Bedingungen dieser Art sind bekannt und beschrieben worden. Splanchnikusdurchschneidung ändert die Reaktion des Harnes (Rhode und Ellinger), vorübergehende Abklemmung beider Art. carotid. comm. beim Hund läßt den Harn neutral oder alkalisch werden (Hungerland). Arterenol-Injektion ruft die gleichen Veränderungen hervor (Rilling).

Es ist auch daran gedacht worden, daß eine anfallsweise auftretende Hyperventilation oder Hyperazidität psychogener Genese die Ursache einer Phosphaturie bilden könne. In diesem Falle würde eine vorübergehende Alkalose des Blutes die Bildung eines alkalischen oder neutralen Harnes veranlassen (Zöllner). Beweise für die Annahme liegen bisher nicht vor; eine sorgfältige und gleichzeitige Bestimmung der H-Ionen-Konzentration des Blutes und des Harnes, die während des Anfalls durchgeführt wurde, könnte die Frage klären.

Es ist verständlich, wenn auf die Dauer die wiederholte Ausscheidung eines alkalischen Harnes, die unabhängig von der Stoffwechsellage zu erfolgen scheint, zu einem Basenmangel führt, so daß die bei der Phosphaturie ebenfalls beobachtete vermehrte NH_4- und Ca-Ausscheidung als ein Kompensationsvorgang aufzufassen ist, wie wir ihn von der Azidose her kennen (Lichtwitz).

Die eingehenden Untersuchungen von Lichtwitz haben es weiter wahrscheinlich gemacht, daß, abgesehen von den eben geschilderten Störungen, auch eine Störung in der Ausscheidung der Schutzkolloide eintritt, kenntlich an dem eigentümlichen Häutchen, das sich auf der Oberfläche des Harnes des Patienten mit Phosphaturie bildet. Diese Annahme ist deshalb wahrscheinlich, weil im Harn häufig eine übersättigte Lösung vorzuliegen scheint, die durch ein Kolloid stabilisiert wird.

Die echte Phosphaturie ist deshalb als eine Erkrankung anzusehen, die durch anfallsweise Ausscheidung eines neutralen oder alkalischen Harnes und vorzeitige Gerinnung des Schutzkolloids charakterisiert ist.

Die Patienten mit anfallsweiser Phosphaturie sind in der Regel „vasomotorisch stigmatisierte Individuen", die über Magen- und Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Neigung zu depressiven Zuständen klagen. Gelegentlich wird auch über kolikartige Schmerzen (ähnlich Steinschmerzen) im Verlauf des Ureters geklagt.

Die Therapie der Krankheit ist schwierig. Der Versuch, eine Säuerung des Harnes zu erreichen, ist von zweifelhaftem Erfolg und stellt eine weitere Belastung des Stoffwechsels dar, eher ist eine Ca-arme Kost zu empfehlen; die Patienten selbst wählen oft eine alkalisierende Kost und fühlen sich dabei wohler. Es ist deshalb eher darauf zu achten, daß man die „neurovegetativen" Symptome behandelt, um eine Besserung zu erreichen. DK 616.71 - 008.1 - 02 : 616.61

Schrifttum: Albright, F.: Recent Progress in Hormonal Research-Laurention Hormone conference of (1945), New York. — Albright, F., Burnett, C. H., Parsons, W., Reifenstein, E. C. u. Roos, A.: Medicine, 25 (1946), S. 399. — Albright, F., Butler, A. M. u. Bloomberg, E.: Amer. J. Dis. Child., 54 (1937), S. 529. — Bickel, H., Saar, H. S., Astley, R., Douglas, A. A., Finch, E., Harris, H. u. Harvey, C. C.: Acta Paediatr. (Stockholm), 42, Suppl. 90 (1952). — Boutourline-Young, H. J.: Brit. med. J., 1 (1949), S. 181. — Creery, R. D. H.: Lancet, 2 (1953), S. 17. — Dawson, J. M. P. a. Craig, W. S.: Lancet, 1 (1954), S. 974. — Debré, R. u. Brissaud, H. E.: Ann. Med., 50 (1949), S. 417. — Doxiades, S. A.: Arch. Dis. Childh., 27 (1953), S. 409. — Fanconi, G. u. Girardet, P.: Helvet. paediatr. Acta, 7 (1952), S. 314. — Fanconi, G.: Schweiz. med. Wschr. (1951), S. 908. — Ferguson, A. W. u. McGowan, G. K.: Lancet, 1 (1954), S. 1272. — Gabrielsen, L. H.: Acta paediatr., Stockholm, 43 (1954), S. 198. — Holt, E. L. jr. u. McIntosh, R.: Pediatrics. 12. Aufl., New York (1953). — Holt, J. M.: Amer. J. Roentgenol., 64 (1950), S. 590. — Hungerland, H.: Arch. exper. Path. Pharmak., 176 (1934), S. 306. — Hungerland, H.: Moderne Probleme der Pädiatrie, 1. Band (1954), S. 251, Basel, New York (1954). — Lichtwitz, L.: Dtsch. med. Wschr., 64 (1910), S. 144; Zschr. exper. Path., 13 (1913), S. 271. — Lightwood, R.: Proc. Roy. Soc. Med., 45 (1952), S. 401; Arch. Dis. Childr., 27 (1952), S. 302. — Lightwood, R. u. Stapleton, T.: Lancet, 2 (1953), S. 255. — Lowe, K. G., Henderson, J. L., Park, W. W. u. McGreal, D. A.: Lancet, 2 (1954), S. 101. — Payne, W. W.: Arch. Dis. Childh., 27 (1952), S. 302. — Rilling, F.:

Dissertation, Freiburg (1951). — Rohde, E. u. Ellinger, Ph.: Zbl. Physiol., 27 (1913), S. 12. — Rose, E. u. Boles, R. S.: Med. Clin. North America, 37 (1953), S. 1715. — Reifenstein, E. C. u. Albright, F.: J. Clin. Invest., 26 (1947), S. 24. — Schlesinger, B., Butler, N. u. Black, J.: Helvet. paediatr. Acta, 7 (1952), S. 335. — Stowers, I. M. u. Dent, C. E.: Quart. J. Med., 16 (1947), S. 275. — Thannhauser, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, München (1929). — Zöllner, N.: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 128.

Summary: The author gives a survey on the most important diseases of the kidneys, which may lead to disorders in the calcium and phosphate household.

The mechanism of the disturbances is discussed and attempt is made to clarify the causal relations between disorders of kidney function and the disturbances of calcium and phosphate household. Distinction must be made between kidney diseases, which form the cause for the change in calcium and phosphate household, and those kidney diseases which occur as a consequence of primary disturbances of calcium and phosphate household.

Résumé: On donne un aperçu sur les maladies rénales les plus importantes qui peuvent donner lieu à des troubles du métabolisme du calcium et des phosphates.

On discute le mécanisme de ces troubles et on essaye d'expliquer les rapports causaux entre les troubles de la fonction rénale et les troubles du métabolisme du calcium et des phosphates. On doit faire une distinction entre les maladies rénales qui sont la cause des altérations du métabolisme du calcium et des phosphates et celles qui surviennent à la suite de troubles primaires du métabolisme du calcium et des phosphates.

Anschr. d. Verf.: Gießen, Kinderklinik d. Justus-Liebig-Hochschule, Klinikstr. 28.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr., Dr. h. c., Dr. h. c., Dr. h. c. *M. Bürger*)

Zur Klinik der idiopathischen Lungenhämosiderose der Erwachsenen*)

von Dr. med. *Johannes Florian*

Zusammenfassung: Nach Abgrenzung der sekundären Lungenhämosiderose, besonders bei Mitralstenosen, gegen die idiopathische Lungenhämosiderose (i. L.H.) wird zum besseren Verständnis des fast unbekannten Krankheitsbildes die Pathogenese der i. L.H. gestreift, ausführlich über die Symptomatik einer 27j. Patientin mit i. L.H. berichtet, und im Anschluß daran die Symptome aller 7 bisher in der Literatur veröffentlichten Fälle von i. L.H. bei Erwachsenen besprochen. Besonders herausgestellt wird die Tatsache, daß eine Anämie keineswegs in jedem Stadium obligat zu sein braucht. Bei den bisher bekannten Fällen bei Erwachsenen wurde im Gegenteil öfter ein normales oder sogar erhöhtes Hämoglobin als eine Anämie gefunden. Abschließend wird kurz auf die Prognose, Differentialdiagnose und Therapie eingegangen.

Die **Lungenhämosiderose** ist ein einheitlicher morphologischer Begriff, dem aber keineswegs ein einheitliches Krankheitsbild gegenübersteht. Die Lungenhämosiderose mit der histochemisch nachweisbaren pathologischen Eisenablagerung im Lungengewebe entspricht makroskopisch dem pathologisch-anatomischen Bild der braunen Lungeninduration. Vom klinischen Standpunkt aus unterscheidet man zwei große Formenkreise:

1. Die sekundäre Lungenhämosiderose (sek. L.H.) als Folge einer chronischen Lungenstauung, besonders bei Mitralstenose, und
2. die idiopathische Lungenhämosiderose (i. L.H.) ohne jegliche ursächliche pathologische Kreislaufveränderungen.

Ad 1: Am häufigsten und bekanntesten ist die **sekundäre Lungenhämosiderose** bei einer reinen Mitralstenose. Aber auch in Kombination mit anderen Vitien, z. B. bei einer Aorteninsuffizienz (Haubrich und Versen [10]), kommt sie gelegentlich, wenn auch nicht so ausgeprägt, vor. Die sek. L.H. wird nur in 5% aller Mitralstenosen gefunden, und zwar in den Fällen, wo sich die Lungenstauung besonders langsam entwickelt oder nur als intermittierende Dekompensation auftritt (Haubrich und Versen [10]). Interessanterweise ist das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis von ungefähr 4 : 1 häufiger als das weibliche Geschlecht betroffen, obwohl doch gerade Frauen an der Mitralstenose öfter als Männer erkranken. Die **Diagnose** der sek. L.H. wird auf Grund eines charakteristischen Röntgenbildes gestellt, das von Rosenhagen (22) 1928 erstmalig beschrieben wurde. Es finden sich zahlreiche, meist homogene, herdartige Rundschatten, die recht scharf begrenzt erscheinen und im allgemeinen miliare Größe haben, seitengleich verteilt und im Hilusgebiet am stärksten konzentriert sind. Auf Grund der immer veränderten Herzkonfiguration, meistens im Sinne einer Mitralstenose, ist die Abgrenzung der röntgenologischen Lungenveränderungen gegenüber der i. L. H. nicht schwierig.

Ad 2: Die **idiopathische Lungenhämosiderose** ist ein äußerst seltenes Krankheitsbild. Die röntgenologischen und morphologischen Lungenbefunde gleichen denen der sek. L.H. vollkommen. Sowohl röntgenologisch als auch pathologisch-anatomisch werden im Gegensatz zur sek. L.H. Herzveränderungen, die zu einer Lungenstauung geführt haben könnten, stets vermißt. Über die Ätiologie weiß man bis heute noch nichts. Klinische Veröffentlichungen liegen nur ganz vereinzelt vor. Dem Internisten ist die i. L.H. fast vollkommen unbekannt, da fast nur Kinder und Jugendliche, aber kaum Erwachsene erkranken. Bisher sind ungefähr 35 Fälle bei Kindern und Jugendlichen beschrieben. Wegen der großen Seltenheit der i. L.H. bei Erwachsenen — im deutschen Schrifttum sind nur drei klinische Arbeiten bekannt: (Meyer [17]), Wagner [26]) und Halmagyi und Mitarbeiter [8]) — wollen wir einen eigenen Fall mitteilen. Zuvor möchten wir aber noch zum besseren Verständnis des klinischen Verlaufes über das Wichtigste, was man bis heute über die Pathogenese der i. L.H. weiß, ganz kurz zusammenfassend berichten.

Pathogenese

Dem Pathologen ist die Lungenhämosiderose seit langem bekannt.

Virchow (25) hat sie erstmalig beobachtet und nannte sie dem makroskopischen Eindruck nach „braune Lungeninduration". Er sah diese charakteristischen Veränderungen an der Lunge hauptsächlich bei Patienten mit Herzfehlern. Weiterhin erwähnt er aber auch einen Zustand, den er ein paarmal bei jungen Mädchen beobachtet hatte, „welcher sich aber von der gewöhnlichen Form dadurch unterscheidet, daß keine Herzfehler, überhaupt keine nachweisbaren Zirkulationshindernisse außerhalb der Lunge dabei sind". Offenbar handelte es sich um die ersten Fälle von i. L.H., die pathologisch-anatomisch beschrieben worden sind. Marchand (16) und Riesel (21) haben auf eigenartige Pigmentkristalle der Lunge aufmerksam gemacht, die nach Ansicht von Ceelen (2) auch hierher zu rechnen sind. Ceelen (2) hat 1921 auf Grund von Untersuchungen bei einem 5½j. Knaben und einem 10j. Mädchen als erster den Begriff der „idiopathischen haemosiderosis pulmonum" geprägt, nachdem er mit Hilfe der Berliner-Blau-Reaktion Eisen in den elastischen Fasern der kleinen und mittleren Lungenarterien nachgewiesen hatte. Primär nahm er eine Schädigung des elastischen Fasergerüstes der Lunge an. Nach den neuesten elektronenmikroskopischen, histochemischen und histoenzymatischen Untersuchungen von Propst (20) wurden folgende morphologischen Veränderungen zuerst an den kleinen und mittleren Lungengefäßen, besonders an den Venen, später auch in den Alveolarsepten gefunden: Einlagerung von sauren Mukopolysacchariden in die Elastika, Inkrustation der sehr stark verbreiterten Elastika mit Hämosiderin, Elastikadefekte und Gefäßzerreißungen. Pathogenetisch kommt er zu folgendem Schluß: Auftreten von sauren Mukopolysacchariden in der Grundsubstanz der Elastika als primär degenerativer Vorgang mit einer daraus resultierenden Elastizitätsschwäche, die zu Defekten in der Elastika, zu Diapedesisblutungen, zu Gefäßzerreißungen und zur Hämoptoe führen. Das aus den Erythrozyten freiwerdende Eisen wird in den elastischen Fasern in großen Mengen gespeichert, da die sauren Mukopolysaccharide eine ausgesprochene Eisenbindungsfähigkeit besitzen. Die bereits durch die sauren Mukopolysaccharide in ihrer Struktur und Funktion geschädigte Elastika wird durch die Einlagerung des Eisens brüchig, so daß erneute Blutungen die Folge sind. Die durch die dauernden Blutungen (blutiges Sputum bis Hämoptoe) entstehenden Anämien sind oft ein charak-

*) Die Abb. s. S. 1615

teristisches klinisches Symptom der sek. L.H. Ein Fall von Herzog (11) zeigt nicht nur pathologisch-anatomisch, sondern auch klinisch Besonderheiten. Er fand sinuöse Gefäßwucherungen in der Umgebung kleiner Pulmonalarterienäste und deutliche Wucherungen argyrophiler Fasern. Diese geschwulstartigen Gefäßveränderungen sind die Blutungsquellen, die dann sekundär zu dem Bilde der L.H. führten. Klinisch bestand hier keine Anämie, sondern eine Polyglobulie. Ob diese Polyglobulie an die von Herzog (11) geschilderten morphologischen Befunde gebunden ist, muß in Zukunft von Fall zu Fall entschieden werden. Wir glauben eher, daß die mögliche Polyglobulie als Kompensationsvorgang bei der durch die ausgeprägten pathologischen Lungenveränderungen verminderten Atemoberfläche aufzufassen ist, wie sie die später noch erwähnten Sauerstoffsättigungsmessungen im Blut von Meyer (17) wahrscheinlich machen. Steiner (23) glaubt an ein immunallergisches Geschehen, das durch ein bisher noch unbekanntes Agens hervorgerufen wird. Die dabei gebildeten Autoantikörper reagieren im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion und bewirken die ersten Elastikaschäden. In einem ähnlichen Sinne äußert sich Gellerstedt (6), der eine infektiös-toxische Gefäßschädigung annimmt. Ein Zusammenhang mit der Hämochromatose wird von Hansen (9) diskutiert, eine Ansicht, der wohl heute nicht mehr zugestimmt werden kann.

Nach Schilderung einer **eigenen Beobachtung** sollen die Symptome unseres Falles zusammen mit den klinischen Daten der bisherigen Veröffentlichungen kritisch besprochen werden.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Die 27j. Spinnereiarbeiterin wurde mit der Diagnose Hämoptoe eingewiesen.

F. A.: Vater an Lungenkrebs gestorben. Mutter lebt, ist gesund. Keine Geschwister.

E. A.: Masern, Spitzpocken, 1932 mit 4 Jahren Otitis media dextr., öfter Anginen. 1948 mit 20 Jahren Lues, die mit 7 Kuren behandelt wurde. 1952 mit 24 Jahren Pelveoperitonitis gonorrhoica sin. Menarche 13 J., Menstruation regelmäßig, alle 28 Tage 4 Tage lang. LR 16. 10. 1955; Partus ∅, Abortus ∅, Blutbild von 1949 und 1952 ohne Besonderheiten. Röntgenaufnahme von 1949, 1952 o. B. Röntgen am 28. 5. 1954: Zwf., Sinus bds. o. B. — Lungenfeld hell, frei von Herdschatten, lediglich im 3. ICR zarter Trübungsbezirk. Beide Hili etwas verdichtet und betont und mit kalkdichten Fleckchen. Herz etwas schmal und mittelständig, sonst unauffällig.

J. A.: Seit Anfang 1955 auffällige Blässe, Müdigkeit, gelegentliche Kopfschmerzen und Brechreiz. Im März 1955 ungefähr eine Woche lang Fieber bis 38,5 Grad, geringer Auswurf, hochgradiges Schwächegefühl und Atemnot. Pat. ging es bald ohne jede ärztliche Behandlung besser. Seit Juni 1955 dauernd geringen, etwas rötlich gefärbten Auswurf, außerdem gelegentlich Stechen in der Brust bds. In den letzten Wochen zunehmender Husten, später Übelkeit, Schwarzwerden vor den Augen, Dyspnoe und abends geschwollene Füße. Einen Tag vor der Einweisung 2—3 große Tassen hellrotes, schaumiges Blut ausgehustet. Wegen stärkster Atemnot und extremer Blässe stationäre Aufnahme.

Status: 27j. Pat. in normalem EZ. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr schlecht durchblutet, ausgeprägte Dyspnoe, Lippenzyanose, angedeuteter Sklerenikterus, keine Nackensteifigkeit.

Augen: Pupillen mittelweit, rund, re. = li., prompte Reaktion auf Licht und Konvergenz, kein Nystagmus. Pulmo: Li. mehr als re. dorsobasal geringe Schallverkürzung mit feuchten klingenden klein- und mittelblasigen Rasselgeräuschen und angedeutetem Bronchialatmen. Kor: Perkutorisch nicht sicher verbreitert, Aktion regelmäßig, stark beschleunigt (120/Min.), keine Geräusche; RR 115/60, Puls klein, weich. Abdomen: Hepar 3 QF, gering druckschmerzhaft, Lien ∅. Extremitäten: Geringe prätibiale Ödeme; ZNS: Areflexie, Pyramidenzeichen ∅.

Vorläufige Diagnose: Bronchopneumonie; z. B. Hämoptoe bei Tbc. pulmonum und sekundäre Anämie.

Befunde: Temp. 39°; BSR 61/99, Hb 14%, Ery 1,1; FI 0,7; Leukozyten 10 600, Stabk. 9%, Segm. 75%, Lympho 13%, Mono 1%, Plasmazellen 2%, Prothrombinzeit 20″ (Testzeit 14″—15″), Blutungszeit 7′50″, Gerinnungszeit 9′10″, Thrombozyten 100 070; Sternalpunktat: Lebhafte Erythropoese mit vorherrschender Normoblastose. Myelopoese entsprechend zurückgedrängt, im ganzen deutlich nach links verschoben. Reichl. retikuloendotheliale und Plasmazellen, erstere zeigen eine lebhafte Pigmentphagozytose. Befund zeigt das Markbild einer hypochromen Anämie bei gleichzeitigem Bestehen eines Infektes. Rest-N 43,1 mg%, Bilirubin 2,6 mg% direkt. Weltmann 5 R; Takata neg.; Cadmium ∅; Thymol +; Fibrin 300 mg%; Eiweiß (chem.) 6,35 g%, Fe. 67 γ%, BZ 112 mg%. Urin: E ∅, Z. ∅, Ubg. +; Sed. o. B. Sputum auch nach Anreicherung mikroskopisch auf Tbk. ∅.

Rö.-Aufnahme des Thorax (OA. R. Becker): ZF bds. nicht sicher abzugrenzen wegen Überlagerung durch Lungeninfiltrationen. Das Herz erscheint etwas nach li. verbreitert. Rechter Kammerbogen vermehrt gerundet. Linke Herzgrenze etwas gestreckt, Gefäßband normal, altersentsprechend. Von beiden Hili ausgehend, findet sich eine relativ weiche, wolkige Trübung beider Lungen, die nach den Unterfeldern zu an Dichte zunimmt, während die Spitzenfelder frei von Infiltrationen bleiben. Innerhalb der allgemeinen weichwolkigen Trübung erkennt man vorwiegend zentral kolbige Verdichtungen von etwa Kirschgröße, die Rundherden oder stark gestauten Gefäßen entsprechen könnten.

Diagnose: Rein röntgenologisch ist zunächst an pneumonische Infiltrationen beider Lungen zu denken. Das Bild ist dabei atypisch. Am ehesten gleicht es den Veränderungen eines frischen Lungenödems. Des weiteren muß an seltene Lungenerkrankungen gedacht werden, wie z. B. essentielle Lungenhämosiderose, Pilzerkrankungen (Mycosis fungoides) oder ähnliche.

Therapie: 2mal 500 000 E. Penicillin, Strophanthin 1/4 mg u. 0,24 Euphyllin, Rutabion 0,1 g i.v., Hämophobin 10 ccm, Campher 5 ccm i.m., periphere Kreislaufmittel s.e., Codein 2mal 0,03 g per os, Waden- und Brustwickel, täglich (insgesamt 4mal) erhielt Pat. 500 ccm Blut übertragen.

Verlauf: Die Temperaturen stiegen trotz unserer Therapie auf 41,2° an. Der Lungenbefund blieb unverändert. Das Hämoglobin betrug nach 4 Transfusionen 29%. Am 3. Tage wurde die Patientin sehr unruhig, es traten in kürzeren Abständen Zuckungen sowohl an den oberen als auch an den unteren Extremitäten auf, und das Bewußtsein trübte sich. Keine Nackensteifigkeit. Es hatte sich offensichtlich noch eine Enzephalitis entwickelt, die durch eine Lumbalpunktion bestätigt wurde: Druck erhöht, Nonne +, Pandy (+), 125/3 Zellen, Liquorzucker 108 mg% (BZ 112 mg%). Der Zustand verschlechterte sich, obwohl die Temperaturen bis auf 38° absanken. Zunehmender Bewußtseinsverlust, Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse. RN auf 77,5 mg% angestiegen. Trotz laufender Kreislaufmittelgaben und Sauerstoffinhalationen erfolgte der Exitus an zentralem Herz-Kreislauf-Versagen im terminalen Lungenödem.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Pathologisches Institut der Universität Leipzig, Direktor: Prof. Dr. H. Bredt): Essentielle Lungenhämosiderose. Schwere allgemeine Anämie: Anämie und fleckförmige Verfettung des Myokards, regeneratorische Hyperplasie des roten Marks im Femur. Petechiale Schleimhautblutungen im Mark und Nierenbecken. Histologischer Befund: Lunge (Gefrierschnitte aus allen 4 Lappen): Aufquellung und z. T. Aufsplitterung des elastischen Fasergerüstes der Alveolen mit herdförmiger eisenpositiver Imprägnation einzelner elastischer Fasern. Geringe Ablagerung von Hämosiderin an und in den Gefäßwänden. Massenhaft eisenpigmenthaltige Zellen in zahlreichen Alveolargruppen. Herdförmige frische Blutungen und einzelne bronchopneumonische Herde. Diagnose: Essentielle Lungenhämosiderose. Bifurkale Lymphknoten: Mäßige Anthrakose und Hämosiderose. Lymphadenitis acuta simplex. Myokard: Hochgradige, fast diffuse, mittelgroßtropfige Verfettung der Muskelfasern. Leber und Nieren: Zeichen chronischer Blutstauung mit Verfettung des Parenchyms. Gehirn: Makroskopische und mikroskopische Diagnose (Hirnforschungs-Institut der Universität Leipzig): Großhirn, Kleinhirn, Brücke und Medulla oblongata zeigen ödematöse Auflockerung sowie fleckförmigen Untergang von Markscheiden und Nervenzelluntergang mit Zellschrumpfung und ischämischen Zellerkrankungen. Geringe Rundzellinfiltrate um einzelne Gefäße, besonders im Gebiet mit Markscheidenuntergang, die als symptomatische Entzündung anzusehen sind. Epi- und subdurale herdförmige Diapedese von Erythrozyten.

Die Veränderungen sprechen für einen chronisch bedingten Sauerstoffmangel, wie sie bei Anämien verschiedener Ursache beobachtet werden.

Chemische Eisenbestimmung des Lungengewebes (nach Lintzelt [14]), Normalwerte: 10—12 mg% (bezogen auf Trockengewicht); re. Lunge: 50,5 mg%, li. Lunge: 73,3 mg%. Das sind Eisenwerte, wie sie auch bei der sek. L.H. gefunden werden. Propst (20) fand bei seinen Fällen von i. L.H. mit ca. 900 mg% noch weitaus höhere Werte.

Epikrise: Es handelt sich um eine 27j. Spinnereiarbeiterin, die erstmalig Anfang 1955 über Müdigkeit, gelegentliche Kopfschmerzen und Brechreiz klagte. Im März des gleichen Jahres hatte sie eine Woche lang Fieber und geringen, angeblich nicht blutigen Auswurf. Neben einem hochgradigen Schwächegefühl bestand damals schon eine ausgeprägte Blässe. Der Zustand besserte sich ohne ärztliche Behandlung. Seit Juni 1955 ex-

pektorierte sie laufend sanguinolentes Sputum. In den letzten Monaten verschlechterte sich der Allgemeinzustand zusehends, wobei eine ausgeprägte Mattigkeit, Atemnot und geringe abendliche Schwellung an den Knöcheln im Vordergrund standen. Wegen einer starken Hämoptoe mit hochgradiger Dyspnoe und Temperaturen von 39,0 Grad erfolgte im November 1955 eine stationäre Einweisung. Die Ursache der Hämoptoe konnte klinisch nicht geklärt werden. Nach röntgenologischen Gesichtspunkten war eine Lungentuberkulose unwahrscheinlich. Eine essentielle Lungenhämosiderose wurde unter anderem diskutiert. Auf Grund eines bronchopneumonischen Befundes und einer hochgradigen Anämie von 14% wurde mit Bluttransfusionen, Penicillin, Strophanthin und Kreislaufmitteln behandelt. Die Diagnose konnte klinisch während der 5 Tage, während der sich der Zustand der Patientin trotz unserer Therapie dauernd verschlechterte, nicht sicher gestellt werden. Der Exitus erfolgte, nachdem sich noch eine Enzephalitis einstellte, an zentralem Herz-Kreislauf-Versagen. Pathologisch-anatomisch wurde eine idiopathische Lungenhämosiderose diagnostiziert.

Klinische Symptomatologie

Ausführliche klinische Daten der i. L.H. bei Erwachsenen liegen bisher nur in 5 Fällen vor (Walton und Williams [27], Meyer [17], Halmagyi und Mitarbeiter [8], Wagner [26] und Tait und Corridan [24]). Aus zwei weiteren Veröffentlichungen von pathologischer Seite (Herzog [11], Borsos-Nachtnebel [1]) sind einige klinische Angaben zu entnehmen.

Über die **erblichen Einflüsse** ist nichts bekannt. In Unkenntnis der Ätiologie vermutete man anfangs, solange man nur von Erkrankungen bei Kindern wußte, eine kongenitale Gewebsschwäche der Lungen, eine Annahme, die sich, zum mindesten für die Erwachsenen, nicht mehr halten läßt.

Das **Alter** der Patienten betrug beim Tode 19, 25, 26, 27, 31 und 38 Jahre. Die Patienten, bei denen die Diagnose intra vitam gestellt wurde, waren zur Zeit der Veröffentlichung 20 und 40 Jahre alt.

Der **Beruf** der Patienten ist nicht immer erwähnt, um so auffälliger ist die Tatsache, daß drei von ihnen Landwirte gewesen sind.

Soweit es bei diesen kleinen Zahlen überhaupt erlaubt ist, ein **sexualdualistisches Verhalten** zu erörtern, fällt es auf, daß von insgesamt 8 Fällen allein 6 Männer und nur 2 Frauen an i. L.H. erkrankten. Dies würde mit dem Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei der sek. L.H. auf Grund von Herzfehlern übereinstimmen (Haubrich und Versen [10]). Virchow (25) hat andererseits die braune Lungeninduration ohne Kreislaufkomplikation nur bei jungen Mädchen beobachtet.

Die **Krankheitsdauer** ist im allgemeinen ziemlich konstant. Es werden Zahlen zwischen 3 und 4 Jahren angegeben. Unsere Patientin muß als Ausnahme angesehen werden, da sich die ersten Symptome nur ungefähr ein Jahr zurückverfolgen lassen. Mit ungefähr 20 Jahren dauerte die Erkrankung des Patienten von Herzog (11) ungewöhnlich lange.

Am häufigsten werden von den Autoren als erste **subjektive Symptome** Mattigkeit, allgemeine Müdigkeit, Schwäche und Atemnot angegeben. Zeitweilige oder dauernde Kopfschmerzen, Brechreiz, Ohrensausen und Schwindelgefühl sind für den Patienten weitere Ursachen, den Arzt erstmalig aufzusuchen. Neben einer Blässe ist auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Zyanose auffällig. Es entwickelt sich dann Hustenreiz und Husten mit Auswurf, in dem frühzeitig Herzfehlerzellen nachgewiesen werden können. Später stellt sich in allen Fällen ein sanguinolentes Sputum ein. Während der 3 bis 5 Tage dauernden Anfälle mit Temperaturen, hochgradiger Schwäche und Dyspnoe treten genauso wie kurz ante mortem mehr oder weniger starke Hämoptoen auf.

Die **Anämie** als leicht faßbares klinisches Symptom ist im Gegensatz zur hämosiderosis pulmonum, die morphologisch in allen 8 Fällen nachweisbar war (Obduktion oder Lungenbiopsie), keineswegs ein obligates Zeichen, so daß es nicht erlaubt ist, um nur ein Beispiel anzuführen, von einer „lungenhämosiderotischen Anämie" (Borsos-Nachtnebel [1]) zu sprechen. Andere Autoren (Garsche [5] und Montaldo [18]), die nur Fälle von Kindern und Jugendlichen schildern, erwähnen in ihren klinischen Diagnosen ebenfalls den Begriff der Anämie. Im Hinblick auf die Erkrankungen im Kindes- oder Jugendalter berichtet Jonsson und Mitarbeiter (12), daß auch gelegentlich Polyzythämien auftreten. Wir können das bei Erwachsenen auf Grund unserer Zusammenstellung bestätigen und halten es darum nicht für angebracht, das keineswegs immer vorhandene Symptom der Anämie in der klinischen Diagnose zu erwähnen. Nach vorangegangenen anfallsweise auftretenden Anämien hatte ein Patient (Walton und Williams [27]) ein Jahr lang bis zu seinem Tode Hämoglobinwerte von 85—102%, ein anderer ebenfalls vor dem Exitus 105—124%. Halmagyi (8) berichtet genauso wie Meyer (17) und Tait und Corridan (24) von einem Hämoglobingehalt von über 100% nicht nur im Anschluß an eine intensive Therapie, sondern auch ohne jegliche Behandlung trotz intermittierender Anfälle von Fieber, Hämoptoe und Dyspnoe. Unsere Patientin und die von Propst (20) dagegen hatte einen Wert von 14—20% Hb vor dem Exitus. 3 Männer wiesen also ante exitum sehr hohe bis normale und 2 Frauen sehr tiefe Hämoglobinwerte auf. Die beiden anderen noch lebenden Männer hatten zur Zeit der Veröffentlichung ein normales Hämoglobin. Von den übrigen hämatologischen Werten sei noch der FI erwähnt, der immer unter 1 (bis 0,59) lag, dann die Leukozyten, die entweder normal oder mäßig (10 000—12 000—14 000) erhöht waren und die Retikulozyten, die zwischen 15 und 44‰ vor der Behandlung schwankten und dann unter der Therapie bis 77‰ anstiegen. Die Thrombozyten waren nur gelegentlich bis 100 000 erniedrigt Glanzmann und Walthard (7) berichten von einer Thrombopenie. Nur in unserem Falle war die Prothrombinzeit mit 20,7" (Testzeit 14—15"), die Gerinnungszeit mit 9'10" und die Blutungszeit mit 7'50" erhöht. Im Sternalpunktat zeigten sich keine Besonderheiten.

Der **Serum-Eisen-Spiegel** war in jedem Falle vermindert, und zwar sowohl im Anfall mit niedrigen Hb-Werten als auch in den Zeiten, wo das Hb mehr als 100% betrug. Das Serumeisen bei unserer Patientin erscheint mit 67,8 γ% bei einem Hb von 14% gegenüber den Eisenwerten bei der Patientin von Meyer (17) mit 26 γ% im anämischen Stadium und 45 bis 50 γ% bei einem Hb von 100% relativ hoch. Im Serum herrschte in allen Fällen ein ausgeprägtes Eisendefizit, das sich durch die laufenden größeren und kleineren Blutungen in der Lunge, wo das freiwerdende Eisen in der Elastika eingebaut wird, entwickelt. Über den **Lungen** hört man im von Fieber begleitetem Anfall feuchte, meistens nichtklingende Rasselgeräusche, z. T. über beiden Lungen, manchmal auch nur über der einen Seite. Bei unserer Patientin war eine eindeutige Bronchopneumonie vorhanden. Pneumonien werden in einzelnen Fällen des öfteren in der Anamnese erwähnt. Pleuraergüsse sind zwar klinisch nicht faßbar, werden aber pathologisch-anatomisch zwischen 50—200 ccm beschrieben. Noch 23 Wochen nach einem Anfall mit Hämoptoe sind Verschattungen röntgenologisch nachweisbar. Im allgemeinen ist ungefähr 1—2 Jahre vor dem Exitus röntgenologisch ein Lungenbefund vorhanden, der bei richtiger Deutung eine Diagnosestellung ermöglicht. Bei zwei Patienten wurde auf Grund des Röntgenbildes eine Miliartuberkulose diagnostiziert und auch dementsprechend behandelt.

Herzfehlerzellen sind in fast allen Fällen gefunden worden. Bei einem Patienten entwickelten sich im dritten Krankheitsjahr und bei einem anderen ungefähr 8 Monate vor dem Tode **Trommelschlegelfinger.** Viel ausgeprägter waren trommelschlegelartige Veränderungen an Fingern und Zehen bei einem Patienten, bei dem eine 20j. Anamnese bestand.

Das **Herz** ist klinisch nur zweimal vergrößert gewesen. Nach Angaben der Pathologen wog das eine Herz 1,1 kg (!) und bei einem anderen wurde die Größe mit „zweimal so groß wie die

Leichenfaust" angegeben. Im ersten Fall war der Patient drei und im zweiten allerdings 20 Jahre lang krank. Alle Herzen wiesen pathologisch-anatomisch eine Hypertrophie, besonders des rechten Ventrikels, und eine mehr oder weniger ausgeprägte Dilatation auf. Perkutorisch und auch röntgenologisch waren die übrigen Herzen weder bezüglich der Konfiguration noch der Größe verändert. Der Puls war immer regelmäßig, im Anfall tachykard. Ein leises wechselndes systolisches Geräusch, offenbar durch die starke Anämie bedingt, wurde einmal beschrieben. Pathologisch-anatomisch sind nie Klappenveränderungen oder Herzmuskelschäden beobachtet worden. Bei Untersuchungen des kleinen Kreislaufs mit Hilfe des Herzkatheters fanden Halmagyi und Mitarbeiter (8) den Druck und den Widerstand in der Pulmonalarterie ihres erwachsenen Patienten normal, den eines 11j. Knaben leicht erhöht. Sie kommen zu dem Schluß, daß eine pulmonale Hypertension keine Ursache, sondern eine mögliche Folge der i. H.L. sein könnte. Überhaupt keine Druckerhöhung in der Art. pulm. fanden in 2 Fällen Laubry (13) und in einem Falle Ellmann und Gee (3) (keine Erwachsenen). Nur von einem gering erhöhten Druck in der Art. pulm. berichtet Meyer (17) bei seinem 20j. Patienten. Die Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung mit 77,5% vor und mit 93,1% nach Inhalation von Sauerstoff sprechen bei dem gleichen Patienten für eine schwere Sauerstoffdiffusionsstörung und erklären damit auch gleichzeitig die als Kompensationsmaßnahme des Organismus aufzufassende oft auftretende Polyglobulie.

Als Ausdruck einer chronischen kardialen Stauung war die **Leber** in drei Fällen um 1—3 QF vergrößert. Nach den Sektionsberichten war das Lebergewicht bis auf 1800 g erhöht. Bei dem einen Patienten, bei dem die i. L.H. drei Jahre lang bestand, war auch die **Milz** deutlich tastbar (Gewicht 400 g). Bei zwei dieser Patienten — von dem dritten liegen keine ausreichenden Daten vor — bestanden auch periphere Ödeme der unteren Extremitäten.

Von einem leichten **Ikterus** wird während schwerer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Unsere Patientin hatte einen Bilirubinspiegel von 2,5 mg% direkt und ein anderer Patient von 2,0 mg% indirekt (Halmagyi und Mitarbeiter [8]). Das Urobilinogen war in 3 Fällen positiv. Die Leberlabilitätsproben fielen bis auf eine positive Thymolreaktion immer normal aus.

Differentialdiagnose: Zuerst wird naturgemäß die sek. L.H. durch eine genaue Untersuchung des Herzens auszuschließen sein. Die wichtigste klinische Fehldiagnose ist, wie aus unseren Erhebungen hervorgeht, die Miliartuberkulose. In zwei Fällen wurde während des Anfalles wegen des Fiebers, der Hämoptoe und vor allen Dingen wegen des Röntgenbildes, das doch eine große Ähnlichkeit mit dem der Miliartuberkulose hat, eine Miliartuberkulose diagnostiziert und wegen des bedrohlichen Zustandes auch dementsprechend behandelt. Die exakte Abgrenzung ist im akuten Stadium gewiß schwierig und eine antituberkulöse Therapie bei dem schweren Krankheitsbild bis zur Klärung der Diagnose sicher gerechtfertigt. Auch an Morbus Boeck und Silikose ist zu denken, Krankheitsbilder, die röntgenologisch ähnliche Veränderungen an der Lunge hervorrufen können. Die exogen bedingte Lungenhämosiderose bei Elektroschweißern und Eisenerzarbeitern (Poinso und Mitarbeiter [19]) sind anamnestisch zu klären. Übrigens bildet sich die Hämosiderose dieser Genese zurück, wenn die Arbeiter aus dem gefährdeten Milieu herausgenommen werden. Die Blässe und der gelegentliche Ikterus kann Anlaß sein, eine anämische Krise eines hämolytischen Ikterus in differentialdiagnostische Erwägung zu ziehen. Durch Eisenbestimmung wird der immer erniedrigte Eisen-Serum-Wert auffallen. Falls eine Anämie vorhanden ist, bereitet selbst bei noch nicht vorhandenem sanguinolentem Sputum die Deutung als exogen bedingte Blutungsanämie (Mikroblutungen) keinerlei Schwierigkeiten, wenn die reichlichen eisenpigmenthaltigen Zellen im Sputum nachgewiesen werden. Ein sehr auffälliger und nur noch bei Dauerblutspendern vorkommender Befund (Florian [4]) ist die Diskrepanz zwischen dem oft gefundenen normalen oder gar erhöhten Hämoglobin und dem erniedrigten Serum-Eisen-Spiegel. Eine Hämochromatose ist klinisch nicht diskutabel, da der Serum-Eisen-Wert nie erhöht ist. Die Hämochromatose wird nur deswegen erwähnt, da die enorme Eisenablagerung in den Lungen evtl. als eine Variante dieses Krankheitsbildes aufgefaßt werden könnte. Die Klinik und das bisherige Wissen über die Pathogenese sprechen aber gegen diese Auffassung.

Die **Prognose** ist schlecht. Die kürzeste Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tode betrug ein knappes Jahr. Im Durchschnitt ist der Exitus in 3 bis 4 Jahren zu erwarten. Eine 20j. Krankheitsdauer (Herzog [11]) muß als extreme Ausnahme angesehen werden.

Solange die Ätiologie unbekannt ist, kann die **Therapie** nur symptomatisch sein. Die Anämie wird im Anfall durch Bluttransfusionen und im Intervall mit Eisenpräparaten behandelt. Bis zu einem gewissen Stadium der Krankheit ist sie von Erfolg begleitet. Bei leichteren Anfällen mit Fieber und Hämoptoe bessert sich sowohl das Hämoglobin als auch der Allgemeinzustand teilweise ohne jegliche Therapie. Eine Bronchopneumonie, die den Anfall entweder begleitet oder auslöst, muß natürlich dementsprechend zusätzlich behandelt werden. Auf Grund der Dyspnoe ist eine intensive Sauerstoffbehandlung immer von Nutzen. Meyer (17) hat als Ursache der Dyspnoe, die ja durch die Einschränkung der Lungenoberfläche durch die Hämosiderose zu erklären ist, eine schwere Sauerstoffdiffusionsstörung in seinem Falle nachweisen können.

DK 616.24 - 003.829.1

Schrifttum: 1. Borsos-Nachtnebel, P.: Dtsch. med. Wschr. (1947), S. 266. — 2. Ceelen, W.: Die Kreislaufstörung der Lunge. Hdb. d. spez. path. Anatomie u. Histologie, Bd. III, Teil 3, 20. — 3. Ellmann, P. u. Gee, A.: Brit. med. J., 3 (1951), S. 384. — 4. Florian, J.: Dtsch. Internisten-Tagung, Nov. 1955, VEB Volk & Gesundheit, Berlin (1956), S. 99. — 5. Garsche, R.: Dtsch. med. Rundsch., 198 (1948), S. 381. — 6. Gellerstedt, N.: Acta path. Scand., 16 (1939), S. 386. — 7. Glanzmann u. Walthard: Mschr. Kinderhk. (1941), S. 88. — 8. Halmagyi, D. u. Mitarb.: Zschr. Kreisl.forsch., 45 (1956), S. 40. — 9. Hansen, A.: Mschr. Kinderhk. (1941), S. 88. — 10. Haubrich, R. u. Versen, E.: Fortschr. Röntgenstr., 81 (1954), 3, S. 346. — 11. Herzog, G.: Bericht d. Oberhess. Ges. f. Natur- u. Heilkunde, Gießen. Neue Folge, naturwissenschaftl. Abt., 27 (1954), S. 199. — 12. Jonsson, B., Vahlquist, B., Anger, K.: Blood (1951), 6, S. 665—671. — 13. Laubry, A. C., Benegre, J. u. Abbos, L.: Acta card. Bruxelles, 3 (1948), S. 11. — 14. Lintzelt, A.: Zschr. exper. Med., 86 (1933), S. 269. — 15. Manderson, W. C.: Glasgow, Med. J., 35 (1954), S. 19—24. — 16. Marchand, R.: Verhandl. dtsch. Path. Gesellsch., 10. Tagung (1906), S. 223. — 17. Meyer, K.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 583. — 18. Montaldo, G.: Haematologica (Pavia), 19 (1938), S. 363. — 19. Poinso, R., Charpin, J., Payan, H., Redon, M.: Presse méd. (1952), S. 1576—1578. — 20. Propst, A.: Virchow's Arch. path. Anat., 326 (1955), S. 633. — 21. Riesel, A.: Dtsch. med. Wschr. (1909), Nr. 4. — 22. Rosenhagen, A.: Fortschr. Röntgenstrahlen, 38 (1928), S. 353. — 23. Steiner, B.: Arch. Dis. Childh., 29 (1954), S. 391—397. — 24. Tait, G. B. u. Corridan, M.: Thorax (London), 7 (1952), S. 302—304. — 25. Virchow, Robert: Die krankhaften Geschwülste, II, 470, Berlin (1864). — 26. Wagner, K.: Medizinische (1955), S. 117—118. — 27. Walton, M. u. Williams, A. A.: Brit. med. J., 3 (1951), S. 390—391.

Summary: After a description of secondary haemosiderosis of the lungs, especially in cases of mitral stenosis, the almost unknown aspect and pathogenesis of the idiopathic haemosiderosis of the lungs (i.h.l.) are outlined. The symptomatology of a case of a 27 year old female patient with i.h.l. is given in detail followed by a discussion of the symptoms of 7 cases of i.h.l. in adults as hitherto published in literature. The fact is particularly emphasized that anaemia is not obligatory in every stage. On the contrary, in all hitherto recognized cases in adults a normal or even increased rate of haemoglobin was more often noted than anaemia. Finally, prognosis, differential diagnosis, and therapy are discussed.

Résumé: On distingue d'abord les hémosidéroses pulmonaires secondaires survenant surtout dans les sténoses mitrales, des hémosidéroses pulmonaires idiopathiques (H.P.I.). On décrit la pathogénie de l'H.P.I. afin de mieux comprendre cette image pathologique presque inconnue. On expose en détail la symptomatologie d'un cas d'H.P.I. chez une femme de 27 ans. On décrit ensuite les symptômes des 7 cas d'H.P.I. chez des adultes qui ont été publiés jusqu'à présent. On attire surtout l'attention sur le fait que l'anémie n'est dans aucunes des phases de la maladie un symptôme obligatoire. Dans les cas décrits jusqu'à présent chez des adultes on trouve au contraire plus souvent une hémoglobinémie normale ou même augmentée qu'une anémie. Pour terminer on expose brièvement le pronostic, le diagnostic différentiel et le traitement de l'H.P.I.

Anschr. d. Verf.: Leipzig C 1, Med. Univ.-Klinik, Johannisallee 32

Aus der röntgendiagnostischen Abtlg. der Universitätskliniken Lund, Schweden (Direktor: Prof. Dr. *Olle Olsson*), aus dem Strahleninstitut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg (Chefarzt: Prof. Dr. *H. Holthusen*), und aus der Röntgenabtlg. des Städt. Krankenhauses Lörrach (Chefarzt: Dr. *H. R. Feindt*)

Das Thymom*)

(Beitrag zur Frage der Thymusgeschwülste) **)

von Dr. med. *H. R. Feindt*

Zusammenfassung: 1. Es besteht keine einheitliche Auffassung über die Entwicklung der Thymusdrüse.

2. Die pathologisch-anatomische Klassifizierung der Thymusgeschwülste ist daher auch nicht einheitlich. Es bestehen Versuche, die Einteilungen der letzten Jahrzehnte auf histogenetischer Basis zusammenzufassen.

3. Der Begriff „Thymom" bedeutet kein einheitliches pathologisches Geschehen, sondern bedeutet in der Literatur verschiedene pathologische Veränderungen, so daß z. T. erhebliche Widersprüche entstehen.

4. Will man den Begriff „Thymom" beibehalten, so wird empfohlen, ihn für einen Thymustumor zu verwenden, der nach Form, Lage, Begrenzung, Kontur, Schattendichte, Beziehung zur Umgebung und nach den klinischen Symptomen einer von der Thymusdrüse ausgehenden Geschwulst entsprechen könnte.

5. Es besteht eine nahezu einheitliche Auffassung über die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Thymustumor und Myasthenia gravis pseudoparalytica. Über die numerische Größe dieser Beziehung finden sich abweichende Auffassungen. Weiter wird die Möglichkeit einer Beziehung zwischen akuten Leukämieformen und Thymomen sowie zwischen Struma und Thymusvergrößerung angedeutet.

6. Die klinischen Erscheinungen bei Thymomen sind relativ gleichartig. Sie sind zuerst und zumeist Folgen des lokalen Geschwulstwachstums. Erst später kommt es zu stärkeren Allgemeinerscheinungen. Die klinischen Symptome erfahren ihre Färbung zumeist durch das Wachstumstempo der Geschwulst.

7. Außer einigen wenigen „bedingt typischen" Röntgenzeichen gibt es keine für Thymome sprechenden charakteristischen Röntgenbefunde.

8. Die röntgenologische Differentialdiagnostik ist vielseitig und schwierig.

Das Mediastinum bildet einen Raum, in dem sich eine Reihe außerordentlich verschiedener benigner und maligner Tumoren ansiedeln können. Erst die Durchsicht der Literatur ergibt eine Übersicht über die Mannigfaltigkeit der Mediastinalgeschwülste, die verschiedene Einteilungen erfahren. So klassifiziert Bradford (11) beispielsweise:

1. Kongenitale Zysten,
2. erworbene Zysten,
3. Bindegewebstumoren,
4. Tumoren des Nervensystems,
5. primäre Thymusgeschwülste,
6. primäre Tumoren der Lymphknoten,
7. primäre und sekundäre Sarkome,
8. primäre und sekundäre Karzinome,
9. intrathorakale Strumen.

Die Differentialdiagnose eines Teiles dieser Tumoren soll an Hand der Thymusgeschwülste, die in dieser Arbeit eingehend behandelt werden, besprochen werden.

Embryologisch-histologisch gesehen, ist die Thymusdrüse ein mit Lymphozyten durchsetztes epitheliales Organ, das sich aus der 3. (endodermalen) Schlundtasche entwickelt. Sie entsteht als paarig angelegter Schlauch mit aus Epithelzellen zusammengesetzter Wandung. Etwa um die 10. fetale Woche bildet sich das ursprüngliche Epithel in ein Synzytium um, das Ähnlichkeit mit Retikulumgewebe besitzt. Löwenhaupt (63) nennt dieses „primitives epitheliales Retikulum". Während des 2. Fetalmonats kommt es zu einer histologischen Metamorphose. (24, 37, 42, 53): Das lobuläre epitheliale Retikulum wird von einwandernden Lymphozyten mesodermalen Ursprungs infiltriert. Die Vermischung der eben genannten beiden Zellarten bildet die Thymusdrüse (4). Die einwandernden Zellen, die Danschakow (20) als wahre Lymphozyten identifizierte, trennen die epithelialen Zellen des Thymus voneinander (68). Etwa um die 11. oder 12. Woche treten die Hassallschen Körperchen auf, die man als Epithelzellengruppen mit zentraler Degeneration auffaßt (42, 46). Die fast generell als Lymphozyten anerkannten einwandernden Zellen (63) können zu granulären lymphatischen Zellen werden oder zu Plasmazellen (20). Viele Autoren sind dieser Meinung, andere (27, 92) glauben jedoch, daß die endodermalen Zellen (das endodermale Thymusretikulum) sich zu den sogenannten Thymuszellen differenzieren. Der Ursprung dieser sogenannten Thymuszellen ist jedoch noch nicht geklärt. Aus diesem Grunde befindet sich auch die pathologisch-anatomische Klassifizierung der Thymusgeschwülste noch in der Diskussion.

Die Folge davon ist nun eine große Anzahl pathologisch-anatomischer Ausdrücke, mit denen sehr unterschiedliche, z. T. entgegengesetzte Begriffe verbunden werden.

Das Wort **„Thymom"** in seinen verschiedenen Auslegungen spiegelt den eben angedeuteten Tatbestand.

Es wurde 1900 von Grandhomme (37) eingeführt und bezeichnete einen Tumor, der Rinden- und Markelemente der Thymusdrüse enthält. Grandhomme schlug vor, diese Tumoren, wenn sie keine Bösartigkeit besitzen, als Thymome und, falls sie bösartig seien, als Thymosarkome zu bezeichnen. Später wurde der Ausdruck Thymom allgemein für alle malignen Neoplasmen der Thymusdrüse angewendet (18, 89). Von Schridde (86) und Kaufmann (53) u. a. wird der Ausdruck Thymom abgelehnt. Lenk (58) meint, man soll statt Thymom besser „maligne Mark- bzw Rindentumoren" sagen. Teschendorf (97) bezeichnet Thymuskarzinome mit dem Ausdruck Thymom. Symmers und Vance (96) wollen nur jene Tumoren, die die Strukturen des Thymus noch alle (as a whole) enthalten, als Thymome bezeichnen. Brown (13) hält das Thymuskarzinom für den einzig wirklichen Thymustumor. Bell (5) beschreibt im Zusammenhang mit der Myasthenia gravis — ein Problem, auf das wir weiter unten eingehen werden — auch benigne Tumoren als Thymome. Margolis und Löwenhaupt (66, 63) sind ähnlicher Auffassung. Norris (73) und auch Murray (71) sprechen im Zusammenhang mit der Myasthenia gravis von „benignem Thymom". Evert (26) spricht von „sarkomatösen Tumoren", da diese morphologisch den Lymphosarkomen nicht gleichen. Crosby (18) dagegen will jeden malignen Tumor, der primär in der Thymusdrüse auftritt, als Thymom bezeichnen. Crotti (19) verbindet mit der Bezeichnung Thymom nur den Ursprungsort. Ähnlicher Meinung sind Bell (5), Lièvre (62) und Seybold (87). Symmers (95) sagt, "thymoma means tumor of the thymus". Bomze und Kirschbaum (10) bezeichnen hingegen in Anlehnung an Grandhomme (37) diejenigen Thymusgeschwülste als Thymom, die sich aus kleinen, den Rindenzellen des Thymus ähnlichen Rundzellen aufbauen.

Wenn wir die Bezeichnung „Thymom" in dieser Arbeit weiter verwenden, so wollen wir damit lediglich zum Ausdruck bringen, daß sich im vorderen Mediastinum ein Tumor befindet, der nach Lage, Form und Konturen, nach der Schattendichte und der Beziehung zu den Nachbarorganen sowie hinsichtlich der klinischen Erscheinungen einem von der Thymusdrüse ausgehenden Neoplasma entsprechen könnte (52). Wir glauben, daß eine derartige Begriffsbestimmung am ehesten dazu geeignet ist, die verschiedenen Beispiele in einem, alle derartigen Geschwülste umfassenden Rahmen zumindest hinsichtlich ihrer röntgenologischen Beurteilung aufzunehmen.

Die **pathologisch-anatomische Einteilung** der Thymusgeschwülste ist erwartungsgemäß auch nicht einheitlich, je nachdem, ob die endodermale Zellgruppe in diesen Tumoren die Führung übernimmt oder die mesodermale. Man nimmt also

*) Die Abb. s. S. 1615 und 1616.
**) Zum 70. Geburtstag von Professor Dr. Hermann Holthusen am 22. 9. 1956.

z. B. (24) die Einteilung nach dem vorherrschenden Zellelement vor oder anders, wie z. B. Ewing (27):

1. Lymphosarkome oder Thymome der Retikulumzellen, zusammengesetzt aus einem diffusen Wachstum von runden, polyhedralen Riesenzellen,
2. Karzinome, ausgehend von der Retikulumzelle,
3. Myxosarkome.

Doub (23) unterteilt die Ewingsche Gruppe 1 in a) die weitaus häufigere Untergruppe, die histologisch kleine runde Zellen aufweist, die diffus verteilt sind oder sich in Gruppen mit einem feinen Rahmenwerk anordnen. Die Blutgefäße können bei dieser Untergruppe sehr zahlreich sein, und die Zellen können sich schaftartig um die Gefäße lagern, so daß man an Peritheliome denken könnte. Die zweite Untergruppe b) bietet das Bild des infektiösen Granuloms und läßt an Hodgkin denken.

Um jedoch überhaupt von einem Thymustumor sprechen zu können, stellt Symmers (95) folgende Forderungen auf:

1. Lage im vorderen oberen Mediastinum,
2. solider Tumor,
3. Übereinstimmung der Histologie des Tumors mit der des Thymus,
4. Fehlen anderer primärer Tumoren,
5. Tendenz zur Gewebsinvasion und -destruktion,
6. Form, die an die vielfingerige Form der Thymusdrüse denken läßt,
7. Fehlen anderer pathologischer Veränderungen im vorderen oberen Mediastinum.

Die weiter oben erwähnten gemischten Tumoren sind leicht mit der Hodgkinschen Erkrankung zu verwechseln (24). Die multinukleären Riesenzellen dieser Mischtumoren sind etwa 2- bis 5mal so groß wie die Sternbergschen Riesenzellen. Weiterhin zeigen die retikuloepithelialen Zellen der gemischten Tumoren eine schärfere Begrenzung, und ihre Kerne haben gröberes Chromatin und sind im allgemeinen auch etwas größer und besser färbbar als diejenigen bei der Lymphogranulomatose (24). Löwenhaupt und Brown (64) bezeichnen diese gemischten Tumoren als „Thymuskarzinom vom granulomatösen Typ". Sie meinen, daß dieser Tumor in der Vergangenheit sicherlich häufig mit der Lymphogranulomatose verwechselt worden ist.

In der uns zugänglichen Literatur finden sich folgende Tumorarten der Thymusdrüse:

1. Karzinome (46, 96, 5, 21, 64, 15, 70, 56, 48, 12, 61, 38, 88, 50, 29, 75, 67, 90, 51, 60),
2. Sarkome (ohne nähere Angabe) (21, 1, 38, 57, 85),
3. Lymphosarkome (37, 46, 89, 60, 61),
4. Leukosarkome (46, 66, 2, 65, 32, 39, 17, 72, 57, 91, 78),
5. Lymphoepitheliom (89),
6. Zysten (33),
7. benigne andere Tumoren (73, 74, 94, 25, 83, 40),
8. Hodgkin (46, 95, 101, 99, 1).

Sehr interessant ist in dieser Beziehung die Stellungnahme Löwenhaupts (63), die annimmt, daß die in der Vergangenheit unter verschiedener Bezeichnung beschriebenen epithelialen Tumoren als zu einer Gruppe gehörig aufgefaßt werden können und daß die Übergangsstadien nur die enge Beziehung innerhalb dieser Gruppe kennzeichnen.

Im Hinblick auf die Häufigkeit des Vorkommens eines Thymoms geht aus der Literatur hervor, daß bei Sektionen das Verhältnis etwa 1 : 1000 ist (21, 10, 95). Im allgemeinen treten die Thymome in der Rückbildungsphase der Thymusdrüse auf, d. h. nach der Pubertät. Es ist andererseits mehrfach über Thymome bei wesentlich jüngeren Patienten berichtet worden (60, 1, 72, 82).

An dieser Stelle soll ein Hinweis erfolgen auf den **Zusammenhang von Thymustumoren mit anderen Krankheiten,** insbesondere mit der Myasthenia gravis. Über die Häufigkeit des Zusammentreffens mit der zuletzt genannten Krankheit finden sich stark voneinander abweichende Angaben, so z. B. von 14 bis 50% (87, 5, 36, 9, 73, 7, 22).

Murray und McDonald (71) sind der Ansicht, daß fast 100% der an einem Thymustumor leidenden Patienten eine Myasthenia gravis haben müßten. Heine (45) beschrieb vier Fälle von gutartigen Thymusgeschwülsten mit knolligem Aufbau, die keine Kombination mit Myasthenia gravis zeigten.

Im allgemeinen sind die mit Myasthenia gravis einhergehenden Tumoren gutartiger Natur (5, 44, 49, 73, 74), jedoch berichtet u. a. Obiditsch (75) über maligne Formen.

Die Kombination eines Thymustumors mit einer akuten Leukämie bzw. einer aleukämischen Lymphadenose ist häufig beobachtet worden (46, 66, 72, 57, 91, 65, 32, 39, 17, 77).

Das Fehlen klinischer Frühererscheinungen bei Thymomen ist eines der häufigsten und gefährlichsten Symptome (95). Der **klinische Verlauf** wird mit gewissen Abweichungen von allen Autoren etwa gleichartig geschildert und erhält die stärkste Färbung durch das Tempo des Geschwulstwachstums. Während die langsam wachsenden Tumoren gewisse Ausgleichsmöglichkeiten innerhalb und auch zwischen den der Thymusdrüse benachbarten Organen ausnützen können und somit eine gewisse Milderung und z. T. Verschleierung des klinischen Bildes hervorrufen können, kommt es bei schnellem Tumorwachstum schon früher zu auffallenden klinischen Erscheinungen. Dies trifft auch für unsere Thymomfälle zu. Diese, wie auch die Fälle der Literatur (92, 18, 58, 10, 60, 64, 12, 98, 34, 80) zeigen, in der Reihenfolge des Auftretens angeführt, etwa folgende klinische Symptome, die zumeist Kompressions- und Verdrängungsfolgen auf die Nachbarorgane darstellen:

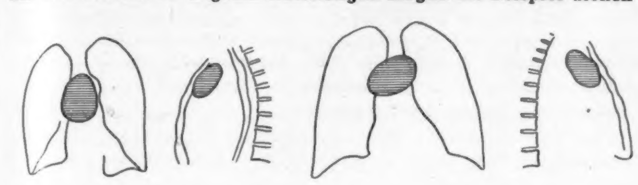
1. Husten und Heiserkeit,
2. allgemeine Schwäche, Ermüdbarkeit, Gewichtsverlust,
3. Magenbeschwerden, Würgen,
4. Druckgefühl oder Schmerzen in der Schulter, im Nacken oder in der Brust,
5. Kurzluftigkeit,
6. Dysphagie,
7. Erscheinungen durch Gefäßkompression: Ödem des Gesichtes mit verschieden stark ausgeprägter livider Verfärbung; verstrichene Suprasternalgrube, vermehrt gefüllte Venen,
8. Ödem der Gliedmaßen, vorwiegend der oberen,
9. Pleura- und Perikarderguß,
10. Hämoptysen,
11. Sichtbarwerden des Tumors nach außen,
12. Achsel- und Halslymphdrüsenschwellung,
13. Kachexie.

Seitdem Lenk (58, 59) vor etwa zwei Jahrzehnten eine Zusammenfassung der Röntgenzeichen vornahm, die er für charakteristisch für ein Thymom hielt, wird häufig angenommen, die **Röntgenbefunde** der Thymusgeschwülste seien so typisch, daß ein Verkennen im allgemeinen nicht möglich sei (102, 76). Lenk sagt, daß der Tumor meist symmetrisch in beide Lungenfelder hineinwachse und nicht über die obere Grenze des Sternums hinausreiche. Außerdem sei häufig der quere Durchmesser des Tumors größer als der Längsdurchmesser, und die Tiefe des Tumors sei auffallend gering, so daß der Tumor den Eindruck eines flachen Kuchens mache. Die Begrenzung sei scharf, die Konturen meist mehrbogig, wobei der einzelne Konturbogen auffällig lang sei. Auf Grund des vorwiegend expansiven Wachstums sei häufig eine Verdrängung der Nachbarorgane vorhanden.

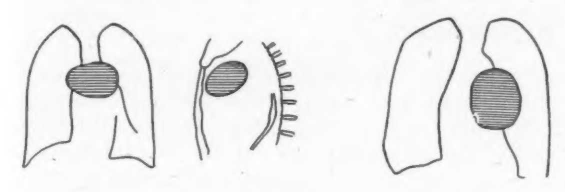
Wir haben die Lage der bei uns in den letzten Jahren zur Untersuchung gekommenen und pathologisch-anatomisch als Thymome verifizierten Thymusgeschwülste in die folgenden Thoraxschemata eingezeichnet (Abb. 1—7). Wenn wir diese unsere Befunde mit den einzelnen Thymomfällen und den Übersichtsberichten in der Literatur vergleichen (1, 3, 14, 15, 16, 18, 21, 23, 34, 36, 38—51, 54, 55, 58, 60, 62, 64, 69, 70, 79, 80, 85, 90, 94, 97, 98), dann stellt sich im Gegensatz zu Lenk heraus, daß die Thymome häufiger asymmetrisch als symmetrisch gelegen sind. Ihre Lage ist auch nicht auf das obere vordere Mediastinum beschränkt, sondern es finden sich Thymome auch im unteren Mediastinalbereich. Andererseits kann der Tumor durchaus die obere Thoraxapertur überragen. Die Konturen

sind scharf und meist mehr- und großbogig. Wenn auch gelegentlich die Breite des Tumors gleich seiner Länge sein kann oder diese übertrifft, so fanden wir dies nur selten. Andererseits findet man häufig die oben genannte flache Form im Seitenbild. Pulsationsbewegungen waren nicht nachweisbar und auch gröbere Verdrängungserscheinungen an den Nachbarorganen fanden sich erst bei relativ großen Tumoren.

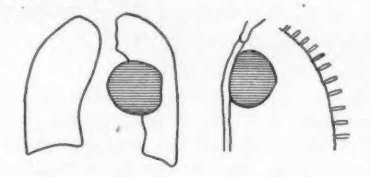
Die nachstehenden Gegenüberstellungen mögen als Beispiel dienen *):



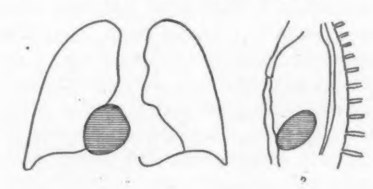
Patient F. (Thymom, nicht sicher maligne) — Patient P. (vgl. Abb. 1, S. 1615) Malignes Thymom



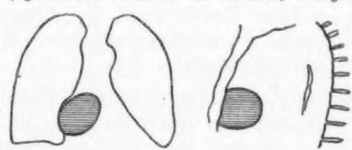
Patient P. (vgl. Abb. 2 u. 3, S. 1615) Aortenaneurysma — Patient N. Lipom



Patient W. Malignes Thymom



Patient N. (vgl. Abb. 6 u. 6, S. 1615 u. 1616) Malignes Thymom



Patient O. (vgl. Abb. 4 u. 7, S. 1615 u. 1616) Perikarddivertikel

Man sieht aus dem eben Gesagten, daß es nur sehr wenige Zeichen sind, die man als „bedingt typisch" bezeichnen könnte. Dies sind:

a) die Lage im vorderen Mediastinum,

b) die flache Form des Tumors im Seitenbild,

c) die scharfe, weitbogige Begrenzung.

Da die übrigen Befunde sehr variieren, wird die röntgenologische Differentialdiagnostik gegenüber anderen in diesem Gebiet befindlichen Tumoren recht schwierig. Aus der Literatur (1, 4, 6, 8, 15, 23, 25, 30, 31, 35, 43, 47, 58, 59, 71, 84, 100, 102) ersieht man, daß zur Hauptsache die Thymushyperplasie, Aneurysmen, Struma retrosternalis, Dermoidzysten und Perikarddivertikel differentialdiagnostische Probleme bilden.

DK 616.438 - 006

Schrifttum: 1. Andrus u. Heuer: Amer. J. Surg., 50 (1940), S. 146. — 2. Assmann: Die klin. Röntg.diagn. innerer Erkrankungen (1934), S. 195. — 3. Barker: Ann. Int. Med., 3 (1952), S. 1113. — 4. Bell, A.: Textbook of Pathology. Lea & Fiebiger, Phil. (1947). — 5. Bell, J.: Nerv. Ment. Dis., 45 (1917), S. 130. — 6. Belot u. Peuteuil: J. radiol. électrol., 529 (1930), S. 43. — 7. Blalock: Amer. J. Surg., 110 (1939), S. 544; Blalock et al.: J. Amer. Med. Ass., 117 (1941), 18, S. 1529. —

*) Vgl. die zugehörigen Radiogramme auf S. 1615 u. 1616.

8. Bobretzkaja: Fortschr. Röntgenstr., 2 (1935), S. 52. — 9. Roman: Hygiea (1941), 21, S. 103. — 10. Bomze u. Kirschbaum: J. Lab. Clin. Med., 24 (1939), S. 928. — 11. Bradford et al.: Surg., 85 (1947), S. 467. — 12. Brannau: Arch. Path., 1 (1926), S. 569. — 13. Brown: Arch. Path. Lab. Med., 2 (1926), S. 822. — 14. Caussade: Bull. Soc. méd. Hôp., Paris, 47 (1931), S. 1601. — 15. Collins: Radiology, 18 (1932), S. 1148. — 16. Craver: Ann. Surg., 93 (1937), S. 391. — 17. Craver u. Macomb: Amer. J. Cancer, 16 (1932). — 18. Crosby: Amer. J. Cancer, 16 (1932), S. 461. — 19. Crotti: Thyroid and Thymus, Lea & Fiebiger (1922), zit. b. Crosby (14). — 20. Dansvhakow: J. exper. Med., 24 (1916), S. 87. — 24. Decker: J. Thorac. Surg., 4 (1935), S. 445. — 22. Derow, Schlesinger u. Persky: New Engl. J. Med., 243 (1950), S. 478. — 23. Doub: Radiology, 14 (1930), S. 267. — 24. Eisenberg u. Sahyoun: Arch. Path., 49 (1950), S. 404. — 25. Ercklentz: Klin. Wschr., 15 (1936), S. 1393. — 26. Evert: Minnesota Med., 8 (1925), S. 730, zit. b. Crosby (14). — 27. Ewing: Surg. Gyn. Obstetr., 22 (1916), S. 461. — 28. Fink: Schweiz. med. Wschr., 80 (1950), 34, S. 892. — 29. Foot: Amer. J. Dis. Child., 20 (1920), S. 1, zit. b. Hellwig (11). — 30. Foot: Amer. J. Path., 2 (1926), S. 33. — 31. Franke: Fortschr. Röntgenstr., 73 (1950), S. 3. — 32. Friedländer u. Foot: Amer. J. Med. Sc., 169 (1925), S. 166. — 33. Fulgham: Ann. Int. Med., 32 (1950), S. 2. — 34. Gandy: Soc. méd. Hôp., Paris, 44 (1920), S. 867. — 35. Gold: Wien. klin. Wschr., 48 (1935), S. 694. — 36. Good: Amer. J. Roentgenol., 57 (1947), S. 305. — 37. Grandhomme: Inaug.-Diss., Heidelberg (1900). — 38. Groover, Chriestie u. Merrit: J. Amer. Med. Ass., 85 (1925), S. 1125. — 39. Haagensen: Amer. J. Cancer, 16 (1932), S. 723. — 40. Hall: Brit. Med. J., 36 (1949). — 41. Hamdi u. Halis: Virchow's Arch. path. Anat., 284 (1932), S. 231. — 42. Hammar: Endocrinology, 5 (1921), S. 543. — 43. Hammarskjöld: Acta Radiol., 15 (1934), 3, S. 85. — 44. Hardymon u. Bradshaw: Surg. Gyn. Obstetr., 78 (1944), S. 401. — 45. Heine: in Holthusen: Aktuelle Probl. d. Diagn. u. Ther., Thieme (1949). — 46. Hellwig: Surg. Gyn. Obstetr., 73 (1941), S. 851. — 47. Herbig et al.: Erg. Chir., 37 (1952), S. 224. — 48. Hirsch: Radiology, 9 (1927), S. 470. — 49. Homburger: Arch. Path., 36 (1943), S. 371—380. — 50. Jacobson: Arch. Int. Med., 31 (1923), S. 847. — 51. Janeway: Ann. Surg., 70 (1920), S. 460. — 52. Jones, Tr.: Amer. Laryng. Rhin., Otol. Soc., 34 (1928), S. 478, zit. b. Crosby (14). — 53. Kaufmann: Spez. pathol. Anat., 7. u. 8. Aufl. (1922). — 54. Kienböck: zit. b. Lenk (18). — 55. Khristiansen: Nord. Med., 45 (1951), S. 563. — 56. Lange: Inaug.-Diss., Leipzig (1904). — 57. Lange: Mschr. Kindergeneesk., 10 (1940), S. 83, zit. b. Zbl. Rad., 33 (1941), S. 563. — 58. Lenk: Röntgendiagnostik d. Thor.tumoren, Springer (1929). — 59. Lenk: Fortschr. Röntgenstr., 40 (1929), S. 278. — 60. Leslie u. Bell: Brit. Med. J., 3752 (1932), S. 1006. — 61. Letull: Archives Générales de Medicine, Decembre (1890). — 62. Lièvre: Presse méd., 1 (1936), S. 991. — 63. Löwenhaupt: Cancer, 1 (1948), 4, S. 547. — 64. Löwenhaupt u. Brown: Cancer, 4 (1932), S. 1193. — 65. Major: Johns Hopk. Hosp. Bull., 24 (1918), S. 216, zit. b. Hellwig (11). — 66. Margolis: Amer. J. Cancer, 15 (1931), S. 2106. — 67. Matras u. Priesel: Beitr. path. Anat., 80 (1928), S. 270. — 68. Maximow: Arch. mikrosk. Anat., 74 (525) (1909), S. 444; 79 (1912), S. 560; 80 (1912), S. 39. — 69. Meyer: Die Röntg.diagn. i. d. Chirurgie, Springer (1927). — 70. Miller: Radiology, 32 (1939), S. 651. — 71. Murray u. McDonald: Amer. J. Clin. Path., 15 (1945), S. 87. — 72. Nisbet: Brit. Med. J., 2 (1932), S. 403. — 73. Norris: Amer. J. Cancer, 17 (1933), S. 421. — 74. Norris: Amer. J. Cancer, 30 (1937), 2, S. 308. — 75. Obiditsch: Virch. Arch. path. Anat., 300 (1937), S. 319. — 76. Pagani: Schweiz. med. Wschr., 49 (1951), S. 1205—1207. — 77. Pfahler: Amer. J. Röntg., 24 (1930), 4, S. 395. — 78. Puente Duany u. Castellanos: Rev. med. cubana, 54 (1943), S. 1062, zit. in Radiology, 44 (1945). — 79. Rabinowitsch: Fortschr. Röntgenstr., 21 (1941), S. 103. — 80. Renander: Act. Radiol., 3 (1945), 26, S. 297. — 81. Ringertz: Acta path. et microbiol. Scandinav., 29 (1951), S. 9. — 82. Rogatz, J. L.: J. Pediatr., 14 (1939), S. 618—631. — 83. Schanher u. Hodge: Amer. J. Surg., 77 (1949), S. 376. — 84. Schinz: Zschr. Chir., 159 (1920), S. 163. — 85. Schmidt: Röntgenpraxis, Leipzig, 9 (1937), S. 411. — 86. Schridde: in Aschoff: Path. Anat., 3. Aufl. (1911). — 87. Seybold et al.: J. Thorac. Surg., 20 (1950), S. 195. — 88. Siegmund: Dtsch. med. Wschr., 33 (1948), S. 33. — 89. Simmonds: Zschr. Krebsforsch. (1912), S. 12. — 90. Siesinger: J. Lab. Clin. Med., 22 (1936), S. 151. — 91. Steffoni: Policlinico infant., 9 (1941), S. 71, zit. Tbl. Rad., 33 (1941), S. 564. — 92. Stöhr: Anat. Hefte, 105 (1910), S. 41, zit. v. Crosby (14). — 93. Strauss: N. York Med. J., 110 (1919), S. 146, zit. b. Crosby (14). — 94. Struthers: Cand. Med. Ass. J., 26 (1932), S. 68. — 95. Symmers: Ann. Surg., 95 (1933), S. 544. — 96. Symmers u. Vance: Arch. Int. Med., 28 (1921), S. 239. — 97. Teschendorf: Lehrb. d. röntg. Diff.diagn., 2. Aufl., Thieme (1950). — 98. Vogt: Röntgenpraxis, Leipzig, 11 (1939), S. 318. — 99. Wollsteib u. McLean: Amer. J. Dis. Child., 32 (1926), S. 889, zit. b. Hellwig (11). — 100. Wulff: Nord. Med., 39 (1948), S. 1569. — 101. Ziegler: Die Hodgkinsche Krankheit, Fischer, Jena (1911), zit. b. Hellwig (11). — 102. Zuppinger: in Schinz et al.: Lehrb. d. Röntg.diagn., Thieme (1951).

Summary: 1. No uniform conception exists regarding the development of the thymus.

2. Therefore, the pathological-anatomical classification of thymus tumours is not uniform either. Attempts were made to classify the results of the last decades on a histogenetic basis.

3. The term "thymoma" is no uniform pathological process, but connotes in literature various pathological changes so that considerable contradictions result herefrom.

4. If the term "thymoma" is to be retained, the author suggests the employment of it for tumours, which according to shape, site, limitation, outline, density of the shadow, relation to surroundings, and to clinical symptoms may correspond to tumours originating from the thymus.

5. There is almost uniform conception as to the possibility of a relation between tumour of the thymus and myasthenia gravis pseudoparalytica. Deviating conceptions concern the numerical size of these relations. Further, the possibility of relations between acute types of leukaemia and thymoma, as well as between struma and enlargement of the thymus are pointed out.

6. The clinical symptoms of thymoma are relatively equal. They are firstly and chiefly the consequence of the local tumour growth. Only later they result in more pronounced general symptoms. The clinical symptoms are influenced by the speed of tumour growth.

7. There are no characteristic x-ray findings of thymoma except for a few "conditionally typical" x-ray symptoms.

8. The differential-diagnosis by x-ray is manifold and difficult.

Résumé: 1. Il n'y a pas jusqu'à présent de conception généralement admise sur le développement du thymus.

2. Cela explique pourquoi il n'y a pas de classification unitaire des tumeurs du thymus. On a essayé de ramener à une seule les diffé-

rentes classifications qui ont été proposées durant les dernières décennies sur une base histogénique.

3. Le mot thymome est utilisé pour désigner des altérations pathologiques différentes suivant les auteurs, ce qui donne naturellement lieu à des confusions.

4. Si on veut conserver la dénomination de thymome, on conseille de la réserver à une tumeur du thymus qui d'après la forme, la localisation, la délimitation, les contours, le degré d'opacité aux RX, les rapports avec les organes environnants et d'après les symptômes cliniques peut correspondre à une tumeur partant du thymus.

5. Presque tout le monde admet qu'il existe un rapport possible entre une tumeur du thymus et la myasthénie grave pseudoparalytique, mais on n'est pas d'accord sur la fréquence de ce rapport. On croit de plus qu'il pourrait bien exister un rapport entre certaines formes de leucémie aiguë et les thymomes et entre les goîtres et une hypertrophie du thymus.

6. La symptomatologie clinique des thymomes est relativement uniforme. Elle est d'abord et avant tout conditionnée par les conséquences de la croissance locale de la tumeur. Plus tard seulement peuvent apparaître des phénomènes généraux plus prononcés. Les symptômes cliniques ne varient généralement que d'après la vitesse de croissance de la tumeur.

7. A part quelques signes radiologiques relativement typiques, les thymomes n'ont pas de signes radiologiques cliniques caractéristiques.

8. Le diagnostic radiologique différentiel est difficile et doit être fait avec beaucoup d'autres affections.

Anschr. d. Verf.: Lörrach, Städt. Krankenhaus.

Aus dem Pathologischen Institut München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. med. *L. Singer*)

Die stenosierende und obliterierende Gefäßerkrankung der inneren Organe*)

von Drr. med. *E. Asang* und *H. Mittelmeier*

Zusammenfassung: Beitrag zum Problem der stenosierenden und obliterierenden Gefäßerkrankungen an Hand einer Kasuistik von 72 autoptisch gesicherten Fällen, bei denen das Gefäßleiden zur Todesursache geworden ist: Darstellung der Manifestationshäufigkeit der Erkrankung an den verschiedenen Strombahngebieten und der durch die Durchblutungsstörungen bedingten Organerkrankungen. Das Gefäßleiden erscheint als Systemerkrankung, die alle Strombahngebiete und Organe betreffen kann. Die allgemein bekannte Erkrankung der unteren Extremitäten tritt gegenüber der der inneren Organe zurück. Bei der epikritischen Darstellung der Symptomatik der vaskulären Organerkrankungen wird besonderer Wert auf die diagnostisch wichtigen Hinweise gleichzeitiger Durchblutungsstörungen an anderen Organen gelegt.
Die allgemein-anatomische und histo-pathologische Auswertung des Untersuchungsgutes zeigt, daß es sich bei den obliterierenden und stenosierenden Gefäßleiden um eine Erkrankung der Gefäßinnenhaut handelt. Sie entspricht einschließlich der chronischen, zur Atherosklerose führenden Formen primär einer mesenchymalen Ausgleichsreaktion der Tunica intima (Endangiitis) auf eine Plasmainsudation infolge von Permeabilitätsstörungen. Die sogenannte Thrombangiitis obliterans stellt eine thrombotische Komplikation der Endangiitis dar, kein Gefäßleiden eigener Art. Die ätiologischen und pathogenetischen Faktoren werden vom Standpunkt der pathologischen Anatomie und Histopathologie vor allem in Hinsicht auf die Möglichkeit einer kausalen Therapie diskutiert.

Die zunehmende Häufigkeit stenosierender und obliterierender Gefäßerkrankungen im Sektionsgut hat unseren Lehrer, Herrn Prof. Dr. L. Singer, veranlaßt, uns zu einer näheren Untersuchung ihrer pathologischen Anatomie anzuregen, um Wesen, Genese und Symptomatik dieses Leidens näher zu kennzeichnen. Das Studium der Literatur zeigt nämlich, daß die bisherigen Auffassungen über diese wichtigste Erkrankungsform der Gefäße keinesfalls einheitlich sind und daß eine weitere Abklärung notwendig ist. Wir freuen uns, zu Ehren des 60. Geburtstages unseres Lehrers nun über das Ergebnis einer fast vierjährigen eigenen Beobachtung berichten zu dürfen und möchten dabei vor allem den klinisch besonders wichtigen Befall der inneren Organe herausstellen.

A. Allgemeine Pathologie, Pathogenese und Ätiologie

Die Betrachtung der stenosierenden und obliterierenden Gefäßleiden als Einheit scheint uns ein praktisches Erfordernis einer auf die Klinik abgestimmten Pathologie zu sein: Alle mit — teilweiser oder vollständiger — Verlegung der Gefäßlichtung einhergehenden Prozesse bewirken in gleicher Weise eine Drosselung des Blutstromes und damit trophische Schädigungen der versorgten Organe. Darüber hinaus haben wir durch unsere Untersuchung von 72 Fällen mit zum Tode führender stenosierender und obliterierender Gefäßkrankheit auch die Überzeugung gewonnen, daß alle diese Gefäßprozesse wesensmäßig zusammengehören: Nicht, daß es sich dabei stets um eine Erkrankung der Gefäßintima handelt — deren pathologisches Anschwellen die Einengung oder gar den Verschluß der Gefäße bedingt —, das histologische Gefäßstudium zeigt vielmehr, daß auch stets die gleichen pathogenetischen Momente wirksam sind. Die noch vielfach übliche nosologische Trennung in entzündliche und sklerotisch-degenerative Intimaveränderungen halten wir in Übereinstimmung mit v. Albertini (1), Bredt (2) und Holle (3) für unangebracht.

Wir kommen zu der Feststellung, daß die pathologischen Intimaveränderungen mit einer kolloidalen Eiweißdurchtränkung der subendothelialen Zone beginnen. Es handelt sich dabei um Plasmaeiweiß, das infolge einer von Schürmann (4) als Dysorie bezeichneten Permeabilitätsstörung des Endothels in die Intima eindringt. Rössle (5) hat den Vorgang in Analogie zur Plasmaexsudation im Rahmen von Entzündungsvorgängen als Insudation bezeichnet. Eppinger (6) hat gezeigt, daß vor allem beim Eiweißabbau auftretende Substanzen, wie Histamin, permeabilitätstoxisch wirken. Da diese Substanzen auch bei anaphylaktischen Reaktionen in der Blutbahn freiwerden, müssen wir annehmen, daß hauptsächlich humoral-allergische Vorgänge pathogenetische Bedeutung haben, die bekanntlich bei allen Infektionen ablaufen. In Übereinstimmung damit können Intimaerkrankungen im Tierexperiment besonders leicht durch Anaphylaxieversuche erzeugt werden (Klinge [7], Siegmund [8]).

Für die herdförmige Manifestation und Lokalisation der Insudationen dürften in erster Linie mechanische Momente ausschlaggebend sein. Starke Biegungsbeanspruchungen, vasomotorische Gefäßexerzitien und besondere hämodynamische Einwirkungen erzeugen an bestimmten Stellen des toxämischen Einflüssen ausgesetzten Endothels einen locus minoris resistentiae. Auf diese Weise erklärt sich auch das stärkere Betroffensein des arteriellen Gefäßschenkels gegenüber dem venösen und die Erkrankung der Venen vorwiegend im Bereich der unteren Extremitäten, wo die hydrostatische Belastung der Gefäßwand besonders groß ist.

Die Eiweißinsudation löst am subendothelialen Mesenchym eine resorptive und reparative Ausgleichsreaktion aus, die ihrem Wesen nach einem Entzündungsvorgang entspricht. Die Bezeichnung „Endangiitis" besteht deshalb für diesen Prozeß zu Recht, so strittig die Anwendung des Entzündungsbegriffes im strengen Sinne auf kapillarloses Gewebe — wie die Intima — auch ist.

In qualitativer Hinsicht ist eine Trennung der Endangiitiden in deutlich voneinander abgrenzbare Krankheitsgruppen nicht möglich. Seit Letterer (9) dargelegt hat, daß es keine sicheren histologischen Kennzeichen für einen allergischen Entzündungsprozeß gibt, erscheint die Abgrenzung einer allergischen Endangiitisform als spekulativ, obwohl es nicht unwahrschein-

*) Festvortrag zu Ehren des 60. Geburtstages von Prof. Ludwig Singer, gehalten am 21. Juni 1956 im Hörsaal des Schwabinger Krankenhauses. Das Vortragsmanuskript mußte aus redaktionstechnischen Gründen vor allem im allgemeinpathologischen Teil stark gekürzt und auf die wichtigsten Grundzüge beschränkt werden. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion der dem Vortrag zugrunde liegenden Untersuchungsergebnisse erscheint in Kürze in einer Fachzeitschrift.

lich ist, daß besonders heftige Intimareaktionen einem gewebsallergischen Vorgang entsprechen.

Erfahrungsgemäß beobachtet man die stenosierende und obliterierende Gefäßerkrankung sowohl unter dem Bild einer akuten Entzündungsreaktion als auch in Form einer ruhenden Intimasklerose bzw. Atherosklerose. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die mesenchymale Reaktion der Intima auf die Insudation mit unterschiedlicher Intensität abläuft. An sich hat die Endangiitis — wie jeder Entzündungsvorgang — stets die Tendenz, narbig auszuheilen. Kommt es jedoch zu einer hochgradigen Zellwucherung, so tritt infolge der damit verbundenen sehr weitgehenden Gefäßstenose eine tödliche Durchblutungsstörung auf, noch bevor die intimale Ausgleichsreaktion zur Ruhe gekommen ist und zu nennenswerter Faserbildung (Sklerose) geführt hat (Abb. 1) *). Ist dagegen die mesenchymale Zellproliferation träge und damit die Aufschwellung der Intimapolster gering, so kann die Durchblutungsstörung kompensiert werden: Die meisten Kranken überleben deshalb das akute endangiitische Stadium. Wenn sie dann — oft erst Jahrzehnte später und mit ganz anderer Todesursache — zur anatomischen Beobachtung kommen, liegt längst der narbige Restzustand der Gefäßerkrankung in Form der Sklerose bzw. Atherosklerose vor. Die Lipoidose bzw. Atheromatose der Intimaherde entsteht dadurch, daß es infolge der trägen mesenchymalen Reaktion nur zu einer teilweisen Resorption des Insudates kommt. Die Lipoproteide des liegenbleibenden Insudateiweißes erfahren eine allmähliche Aufspaltung in die Eiweißsubstanz und die freien Lipoidkörper, die nun erst histochemisch erfaßbar werden (Abb. 2). Diese Lipoidphanerose im Insudateiweiß hat mit einer primären degenerativen Verfettung der Intima nichts zu tun. Bei der akuten Endangiitis und der Atherosklerose handelt es sich folglich nicht um wesensmäßig verschiedene Prozesse, sondern um verschiedene Stadien desselben — mit unterschiedlicher Intensität ablaufenden — Vorganges.

Die Intensität der Intimareaktion hängt nicht nur vom toxischen Reiz des Insudates, sondern auch von einer zentralen, über das Hypophysennebennierensystem ablaufenden hormonellen Steuerung der mesenchymalen Proliferationsbereitschaft ab. Hier scheint das wesentliche Moment einer individuellen Pathoklise begründet zu liegen. Je ausgeprägter sie ist, desto frühzeitiger werden gelegentlich auftretende Permeabilitätsstörungen zu tödlichen Folgen führen. Heftige, im akuten Stadium zum Tode führende Endangiitiden können jedoch auch noch im hohen Alter auftreten (Abb. 3).

Für die Bedeutung hormoneller Faktoren bei der Genese der Intimaerkrankung spricht auch der auffallende Unterschied, mit dem die Geschlechter befallen werden. Bei unserem Untersuchungsgut handelt es sich um 71% Männer gegenüber 29% Frauen. Beim weiblichen Geschlecht tritt die Endangiitis erst mit beginnender Menopause in nennenswertem Ausmaß als Todesursache auf (Abb. 4).

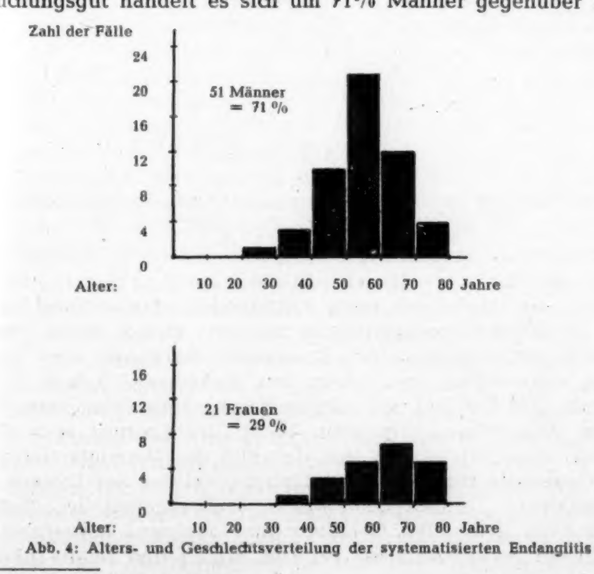


Abb. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der systematisierten Endangiitis

*) Die Abb. 1—3 s. S. 1616.

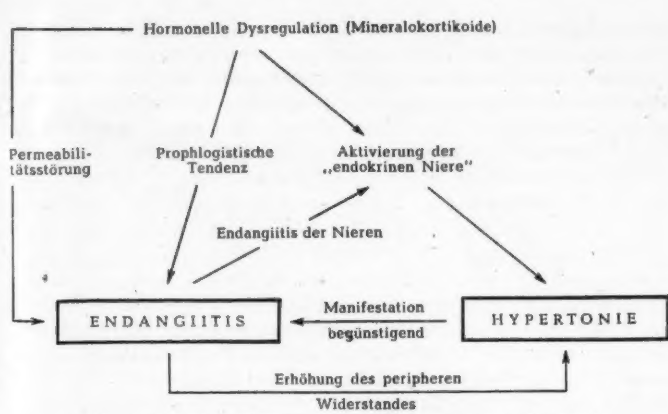


Abb. 5: Wechselbeziehungen zwischen Endangiitis und Hypertonie

Besondere Bedeutung für die Pathogenese hat zweifellos der Hochdruck. Bei unseren Fällen war uns von der Klinik in 50% ein signifikanter Hochdruck berichtet worden. (Leider sind uns nicht von allen Patienten die RR-Werte bekannt geworden.) Nach den Untersuchungen von Selye (10) ist wahrscheinlich, daß bei der Endangiitis und beim Hochdruck gemeinsame übergeordnete hormonelle Störungen eine wichtige Rolle spielen. Die Wechselbeziehungen zwischen Endangiitis und Hochdruck sind in Abb. 5 schematisch dargestellt.

Eine häufige und oftmals fatale, jedoch fakultative Komplikation der Endangiitis ist die Abscheidungsthrombose. Sie kann sich in allen Stadien des Krankheitsgeschehens auf die Intimaherde aufpfropfen. Eine begünstigende Rolle scheint dabei das Nachlassen des Kreislaufes zu spielen. Da der thrombotische Gefäßverschluß rasch erfolgt und mangels kollateraler Ausgleichsmöglichkeiten oft zu hochgradiger Durchblutungsstörung Veranlassung gibt, erscheint die Herausstellung der durch Thrombose komplizierten Intimaprozesse als „Thrombangiitis obliterans" in gewissem Sinne gerechtfertigt. Vom Standpunkt der pathologischen Anatomie aus muß jedoch nachdrücklich betont werden, daß es sich dabei nicht um eine Gefäßkrankheit eigener Art handelt (Abb. 6).

Die seit den Untersuchungen von Gofman (11) wieder viel diskutierten Fragen des Lipoidstoffwechsels dürften für die Genese der Atherosklerose nur sekundäre Bedeutung haben. Im Tierexperiment (Schmidt [12]) führt die

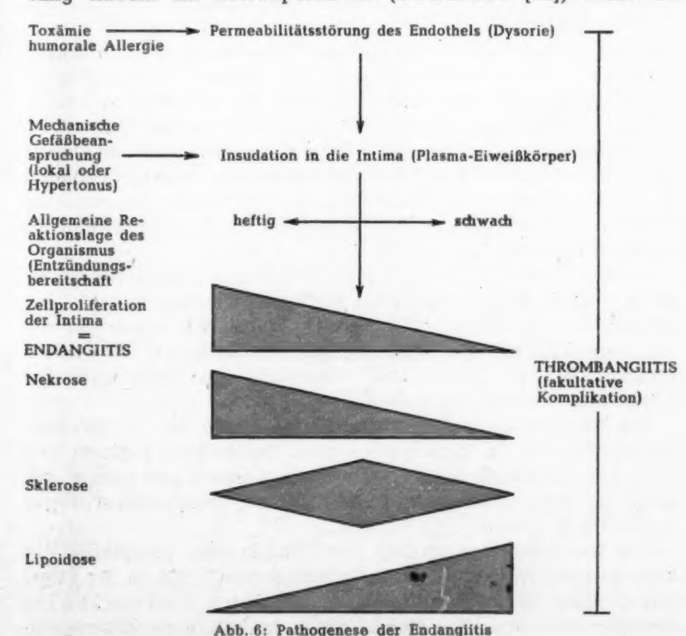


Abb. 6: Pathogenese der Endangiitis

Hypercholesterinämie nur dann zu einer ausgeprägten Atherosklerose, wenn die Tiere gleichzeitig sensibilisierenden Maßnahmen unterworfen werden. Damit scheint uns der Vorrang anaphylaktisch-toxämischer Vorgänge mit nachfolgender Permeabilitätsstörung und Eiweißinsudation gegenüber einer reinen Störung des Serumlipoidgleichgewichtes erwiesen.

Abgesehen von neuerlichen, auf die Lipoidämie Einfluß nehmenden Medikationen, deren prophylaktische Wirksamkeit uns noch keinesfalls gesichert erscheint, ist die Therapie der stenosierenden und obliterierenden Gefäßkrankheiten gegenwärtig noch rein symptomatisch und beschränkt sich auf gefäßerweiternde Maßnahmen. Das Studium der allgemeinen Pathologie dieses Leidens scheint uns aber wichtige Hinweise zu geben, wie in das Krankheitsgeschehen der Endangiitis hemmend eingegriffen werden könnte: Vor allem wird man versuchen müssen, bei Krankheiten mit anaphylaktischen Vorgängen durch gefäßabdichtende Mittel Permeabilitätsstörungen und damit Eiweißinsudationen zu verhindern, bei manifesten endangiitischen Ausgleichswucherungen durch eine antiphlogistische Hormontherapie die intimalen Zellproliferationen zu hemmen und komplizierende Thrombosen mit Antikoagulantien zu bekämpfen. Vielleicht gelingt es auf diese Weise, dem Leiden kausal zu begegnen.

B. Spezielle Pathologie der Endangiitis der inneren Organe

Die große Masse der einschlägigen Publikationen beschränkt sich fast ausschließlich auf kasuistische Beschreibungen einer geringen Zahl von Fällen oder aber auf Reihenuntersuchungen an ganz bestimmten Gefäßterritorien (Koronarien, Gehirn, pulmonale Strombahn, Aorta). Die Tatsache, daß es sich bei den stenosierenden und obliterierenden Gefäßleiden um eine Systemerkrankung handelt, wie zuerst Jäger (13) an 5 obduzierten Fällen überzeugend herausgestellt hat, wird immer noch wenig gewürdigt und hat auch in der Literatur nur ungenügenden Niederschlag gefunden.

Wir möchten an Hand von 72 obduzierten Fällen mit noch aktiver systematisierter Endangiitis als Todesursache einen Überblick über Art und Häufigkeit der durch sie bedingten Organerkrankungen vermitteln.

Wenn wir feststellen, daß die Endangiitis eine Systemerkrankung ist, so soll das nicht heißen, daß das gesamte Gefäßnetz gleichmäßig erkrankt. Es muß im Gegenteil die diskontinuierliche Ausbreitung ganz besonders hervorgehoben werden. Der Grad der endangiitischen Stenosen ist in den einzelnen Strombahngebieten oft ganz verschieden ausgeprägt. Es müssen daher auch nicht unbedingt alle Organe Schaden leiden, deren Gefäßnetz erkrankt ist. Es ist durchaus möglich und bei jüngeren Leuten sogar die Regel, daß die Erkrankung eines einzigen Organs — etwa des Herzens oder der Nieren — zunächst im Vordergrund steht und schon zum Tode führt, noch ehe andere Organe nennenswerte Durchblutungsschäden aufweisen.

Vielfach ist es aber so, daß infolge der endangiitischen Durchblutungsinsuffizienz bereits an verschiedenen Organen Schäden aufgetreten sind, wenn der Patient zur klinischen Beobachtung kommt. Dadurch kann die Symptomatik oft außerordentlich vielgestaltig sein.

An den Anfang möchten wir die Erkrankung der **Darmstrombahn** stellen, deren Häufigkeit noch recht wenig bekannt ist, obwohl Schnitzler (14) und Ortner (15) schon um die Jahrhundertwende die Folgezustände der Einengung der Mesenterialgefäße als „Dyspraxia intestinalis intermittens angiosclerotica" beschrieben haben.

Bei den von uns untersuchten Fällen haben wir in 56% eine Endangiitis der A. mesenterica cran. beobachten können, und etwa bei der Hälfte dieser Fälle ist es klinisch und anatomisch auch zu einer Erkrankung des Versorgungsgebietes dieser Arterie gekommen.

Die Durchblutungsstörung des Dünndarmes verursacht das anfallsweise Auftreten von „Leibschmerzen", die in Analogie zur Angina pectoris treffend als Angina abdominalis bezeichnet werden. Sie stehen oft in auffallendem Zusammenhang mit der Verdauungsarbeit, die mit einer Stoffwechselsteigerung und erhöhten Durchblutungsanforderung verbunden ist, welche infolge der Strombahneinengung nicht mehr gewährleistet werden kann. Die gedrosselte Durchblutung reicht nur noch für die Ruheversorgung, aber nicht mehr für den Leistungsstoffwechsel aus. Es entsteht das klinische Bild der „Claudicatio des Darmes", das ohne Einschränkung mit der Claudicatio intermittens der unteren Extremitäten zu vergleichen ist. In fortgeschrittenen Stadien können regelrechte Kolikanfälle auch ganz unabhängig von den Mahlzeiten entstehen. Oft treten auch ganz uncharakteristische und wechselnde Verdauungsbeschwerden in Form von Obstipation oder — viel häufiger — anhaltender, sogar sanguinolenter Diarrhoe auf, so daß man geneigt ist, eine infektiöse Darmerkrankung zu vermuten. Die Verdauungsbeschwerden können derart protrahiert verlaufen, daß eine Inanition mit erheblichem Gewichtsverlust bis zu ausgesprochener Kachexie die Folge ist, zumal sich eine entsprechende Inappetenz hinzugesellt. Wenn aber dann alle bakteriologischen Untersuchungen negativ ausfallen und der Nachweis einer anderen Erkrankung, eines Geschwürs- oder Geschwulstleidens am Magen-Darm-Trakt nicht gelingt, sollte man an die Gefäßerkrankung des Darmes denken, insbesondere, wenn klinische Zeichen der Gefäßerkrankung in anderen Strombahngebieten vorliegen (Abb. 7). So war in 52% der Fälle, bei denen die Darmerkrankung klinisch im Vordergrund stand, eine typische Beinanamnese im Sinne der Claudicatio intermittens zu erheben gewesen; mitunter waren sogar bereits Glieder wegen Gangrän amputiert worden. Diese Tatsache verspricht, daß die anamnestische Frage nach Beinbeschwerden in vielen Fällen einen Hinweis auf die Grundkrankheit ergibt. Ähnliche diagnostische Hinweise können Nieren und Herz geben, deren Gefäßnetz sehr häufig gleichzeitig erkrankt.

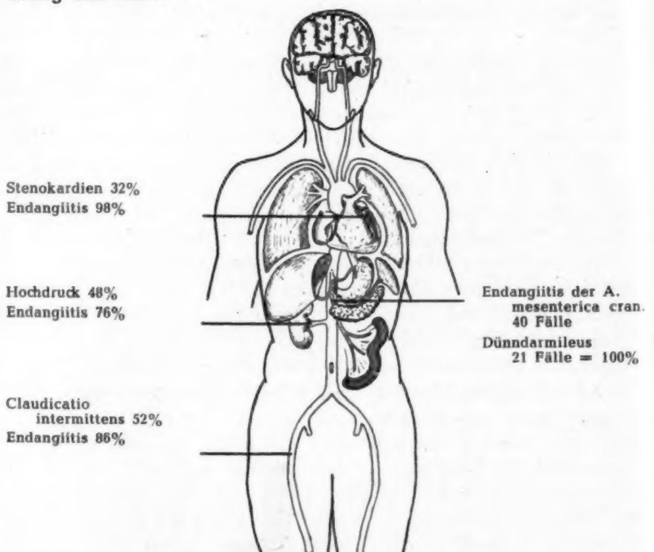


Abb. 7: Gleichzeitige Erkrankung anderer Strombahngebiete bei Endangiitikern mit Darminfarzierung durch Befall der A. mesenterica cran.

Hochgradige Stenosen und Obliterationen der A. mesenterica cran. oder ihrer Äste führen schließlich zur Darminfarzierung, die infolge des rasch auftretenden paralytischen Ileus mit Durchwanderungsperitonitis meistens tödlich endet. Nach bereits vorausgegangenen intestinalen Störungen oder auch ganz unvermittelt (vor allem bei thrombangiitischem Verschluß), tritt das Bild des „akuten Bauches" auf. Man vermutet meist eine Magenperforation. Wenn der Chirurg aber den Bauch öffnet, bietet sich ihm das Bild der Darminfarzierung. Im Gegensatz zur Pfortaderthrombose, bei der der Dünndarm blauschwarz verfärbt und extrem aufgequollen ist, findet man beim arteriellen Gefäßverschluß meistens nur einzelne Schlingen fleckig-düsterrot verfärbt, schlaff und relativ dünnwandig, teilweise stark erweitert vor. Die üblichen augen-

fälligen Ursachen für die Darminfarzierung (Strangulation usw.) fehlen.

Was kann der Chirurg in einer derartigen Situation noch unternehmen? Nur bei der Infarzierung kleinerer Darmabschnitte bleibt die Möglichkeit einer Resektion. Die Literatur berichtet über 2 derartige Fälle, die gerettet werden konnten (16). Auf Grund unserer eigenen Beobachtungen möchten wir eine großzügige Resektion der infarzierten Darmabschnitte empfehlen, da die durchblutungsgestörte Darmwand die Gefahr der Nahtinsuffizienz birgt, zumal ein Übergreifen der Durchblutungsstörung auf die verbleibenden Darmabschnitte zu befürchten ist. Vor allem ist zu berücksichtigen, daß die postoperative Kreislaufstörung — selbst bei Eingriffen an ganz anderem Ort — das Manifestwerden einer vorher latenten Durchblutungsinsuffizienz des Darms begünstigt. Wir haben nicht weniger als 7 Fälle (mit Magen-, Gallenblasen-, Lungen- oder Grenzstrangresektionen) beobachtet, bei denen es auf diese Weise zur Darminfarzierung mit Ileus gekommen ist. Aber auch ohne Operationstrauma kann eine Verschlechterung der Kreislaufverhältnisse durch Nachlassen der Herzkraft, vor allem infolge gleichzeitiger Endangiitis der Koronarien, zur Durchblutungsinsuffizienz des Darmes führen.

Eigenartigerweise haben weder wir noch andere Untersucher jeweils nennenswerte endangiitische Veränderungen an der A. mesenterica caud. angetroffen. Wir glauben das auf die sehr unterschiedliche mechanische Beanspruchung der beiden Mesenterialarterien zurückführen zu dürfen: Während der Dickdarm und mit ihm die A. mesenterica caud. im wesentlichen retroperitoneal fixiert sind, zerrt der freibewegliche Dünndarm bei jeder Lageveränderung an seinem langen Mesenterialstiel und damit an der hoch aus der Aorta entspringenden A. mesenterica cran. Rein mechanisch ist also zu erwarten, daß vor allem die proximale Verlaufsstrecke dieser Schlagader besonders gefährdet sei. Tatsächlich ist auch gerade dieser Abschnitt besonders häufig und stark von der Endangiitis betroffen.

Nahezu unbekannt ist, daß ein Teil der Fälle von **akuter Pankreasnekrose** dem Formenkreis der viszeralen Endangiitis zugehört.

Die Bauchspeicheldrüse wird sowohl aus der A. mesenterica cran. als auch aus der A. coeliaca durch die A. pancreaticoduodenalis caud. und cran. versorgt. Die A. coeliaca haben wir in 12,5% der untersuchten Fälle erkrankt gefunden. Berücksichtigt man aber dazu die Erkrankungshäufigkeit ihrer 3 Äste, der A. gastrica sin., der A. hepatica und der A. lienalis, so kommt man auf 59% der untersuchten Fälle. Der Hauptanteil entfällt dabei auf die A. lienalis mit 25%, eine Tatsache, die sich auch mit der besonderen mechanischen Beanspruchung des Gefäßes durch verschiedene Füllungszustände des Magens und der Milz erklären läßt.

Bei der Pankreasnekrose als Folge einer Endangiitis handelt es sich aber nicht wie beim Darm um eine eigentliche Infarzierung, sondern vielmehr um eine Autodigestion. Sobald nämlich ein Gefäßverschluß nur zur minutiösesten Gewebsnekrose führt, wird nach Schepowalnikow (17) ein zelleigenes Ferment, die Zytokinase, freigesetzt. Es besorgt seinerseits eine lokale Trypsinogenaktivierung und verursacht dadurch die Andauung weiterer ernährungsgestörter Drüsenzellen. Gesunde Pankreaszellen vermag auch das aktive Trypsin nicht anzugreifen. Wahrscheinlich kommt es aus diesem Grunde oft nur zu umschriebenen Pankreasnekrosen, die dem Versorgungsbereich erkrankter Gefäße entsprechen.

Wenn eine totale Pankreasnekrose infolge Endangiitis auftritt, findet man sowohl die A. mesenterica cran. als auch die A. coeliaca oder ihre Äste durch Intimapolster stark eingeengt oder thrombotisch verschlossen vor. Es muß also offenbar die gegenseitige Ausgleichsmöglichkeit des zöliakalen und mesenterialen Kreislaufs fortfallen, damit dieses fatale Ereignis zustande kommt. Dabei ist es nicht ausgeschlossen, daß auch der kanalikuläre Mechanismus bei der Pankreasnekrose als Endangiitisfolge durch Sphinkteratonie eine Rolle spielt und das Einströmen von enterokinasehaltigem Duodenalsaft in die Ausführungsgänge ermöglicht, sind doch Duodenum und Sphinktersystem der Ausführungsgänge von den gleichen Gefäßen versorgt wie die Drüse selbst.

9*

In mehreren Fällen haben wir als Folge der Erkrankung der A. lienalis und ihrer Rr. pancreatici eine Fibrose des Pankreasschwanzteiles festgestellt. Offensichtlich durch den Ausfall des vorwiegend im Pankreasschwanzteil gelegenen Inselapparates waren diese Patienten zum Teil seit Jahren an Diabetes mellitus erkrankt.

In der **Milz** entstehen als Folge der End- und Thrombangiitis nicht selten Infarkte. Klinisch spielt diese Erkrankung des Organs keine wesentliche Rolle.

Die Zahl der **Lebererkrankungen** als Folge der viszeralen Endangiitis ist relativ sehr gering, obwohl wir die A. hepatica in 15%, die intrahepatischen Arterien in 20% der Fälle endangiitisch verändert gefunden haben. Die Resistenz der Leber gegenüber arteriellen Durchblutungsstörungen ist verständlich, da ja eine Ausgleichsmöglichkeit über das Pfortadersystem besteht. Das Pfortaderblut weist noch eine Sauerstoffsättigung von 50% auf; der Anteil der Leberarterie an der Sauerstoffversorgung des Organs beträgt ohnehin nur 40%. Wenn aber gleichzeitig mit der arteriellen Durchblutungsstörung eine Beeinträchtigung des Pfortaderkreislaufes oder eine Behinderung des Blutabstromes aus den Lebervenen auftritt, kann die Endarteriitis der Leber zu schwersten anoxämischen Parenchymschäden im Sinne der Leberdystrophie und Parenchymnekrose führen, bei der die Lebererkrankung — mit Ikterus usw. — auch klinisch in den Vordergrund des generalisierten Gefäßleidens tritt. Es handelt sich dabei jedoch um ein sehr seltenes Ereignis.

Ein echtes **Geschwürsleiden an Magen oder Duodenum** konnte in 21% unseres Untersuchungsgutes nachgewiesen werden. Dieser Prozentsatz ist wesentlich höher als beim übrigen Sektionsgut und spricht von sich aus für die pathogenetische Rolle der Endangiitis bei der Geschwürsentstehung. Aber auch nach der histologischen Untersuchung unterliegt es keinem Zweifel, daß sich die Geschwüre größtenteils auf dem Boden der Durchblutungsstörung entwickelt haben, wie es der ursprünglichen Virchow'schen Theorie von der Genese der Magen-Duodenal-Geschwüre entspricht. Infolge der anhaltend schlechten Durchblutung zeigen die endangiitischen Geschwüre eine schlechte Heilungstendenz, führen aber andererseits wegen Verlegung der Strombahn kaum je zu profusen Magen-Darm-Blutungen.

Überraschend häufig ist die stenosierende und obliterierende Erkrankung der Nierengefäße mit 71% unserer Fälle. Eine **Erkrankung der Nieren** selbst ist dagegen nur bei etwa einem Drittel dieser Fälle klinisch in Erscheinung getreten, insoferne als diese Kranken zumindest einen hohen Blutdruck hatten. Bei 22% der Kranken mit Endangiitis der Nierengefäße beherrschte jedoch die Nierenerkrankung das klinische Bild. Pathologische Harnbefunde, Ausscheidungsverzögerung und Konzentrationseinschränkung bis zur Isosthenurie waren im Zusammenhang mit dem bestehenden Hypertonus ausschlaggebend für die klinische Diagnose Glomerulonephritis, wie sie bei der Mehrzahl dieser Fälle gestellt wurde. Nur bei wenigen Kranken hatte

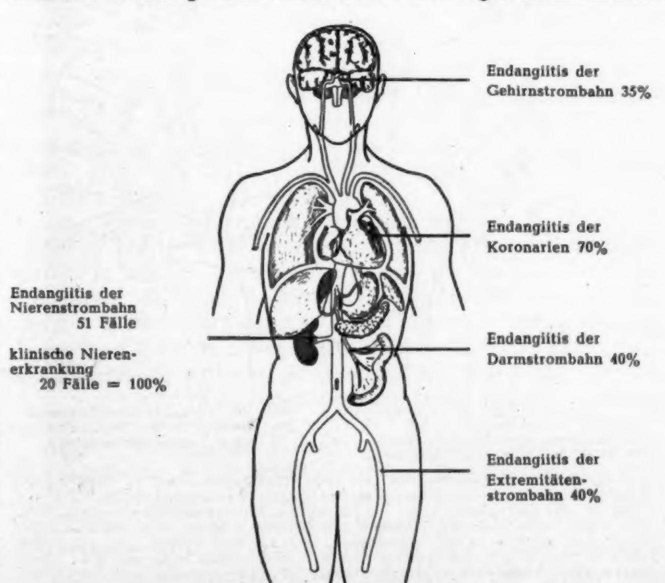


Abb. 8: Gleichzeitige Erkrankung anderer Strombahngebiete bei Endangiitikern mit klinischer Nierenerkrankung durch Befall der Nierengefäße

man eine seit Jahren bestehende Claudicatio intermittens mit der Nierenerkrankung ursächlich in Zusammenhang gebracht und war so der Grunderkrankung auf die Spur gekommen. Die Abb. 8 zeigt, wie häufig man bei der renalen Endangiitis von anderen Gefäßterritorien diagnostische Hinweise erwarten kann.

Im allgemeinen sterben diese Kranken an der Urämie, weil die Durchblutungsstörung zu einem fortschreitenden Untergang des harnbereitenden Apparates führt. Die Einengung der Nierenarterien, gleich welchen Kalibers, durch Intimapolster erklärt ohne weiteres das Entstehen des Hochdruckes, der ja bekanntlich auch durch Drosselung der Nierendurchblutung experimentell erzeugt werden kann (Goldblatt [18]).

Auch am Gefäßnetz der Nieren spielt der thrombangiitische Schub eine besondere Rolle. Solange sich eine arterielle Thrombose auf kleinere Gefäße beschränkt, entstehen lediglich anämische Niereninfarkte. Ein geradezu alarmierendes Bild aber verursacht die Thrombose des Hauptstammes der A. renalis. Wir hatten Gelegenheit, zwei derartige Fälle zu obduzieren, bei denen es durch einseitige Nierenschlagaderthrombose zu Blutdruckkrisen mit systolischen Druckwerten bis über 300 mm Hg gekommen war. In diesen Fällen haben die Verhältnisse besonders lebhaft an den Goldblattschen Grundversuch erinnert: Dem Experiment der unvermittelten Unterbindung einer A. renalis entspricht die Erkrankung mit dem akuten thrombangiitischen Verschluß des Gefäßes. Bei derartig hohen Blutdruckwerten ist es nicht verwunderlich, wenn die Kranken einer zerebralen Massenblutung erliegen, noch bevor sich die Niereninsuffizienz zur Urämie steigert.

Von der hochdruckbedingten Massenblutung möchten wir zur Endangiitis der **Gehirnarterien** überleiten, die wir in 21% unserer Fälle vorgefunden haben. Stets beobachtet man dabei die anämische Erweichung, niemals die Massenblutung. Wirkt sich doch die Endangiitis im Sinne einer strukturellen Verstärkung der Gefäßwand aus, auf Kosten der Lichtung und damit auf Kosten des Blutdruckes in der Peripherie. Eine Rhexisblutung im Bereich der erkrankten Gefäße kommt also von vorneherein nicht in Frage, auch wenn gleichzeitig ein Hypertonus besteht. Die diskontinuierliche Ausbreitung der Endangiitis verursacht — im Gegensatz zur Massenblutung — eine vollkommen regellose Lokalisation der Erweichungsherde. Daß es bei der zerebralen Endangiitis in der Regel zu multiplen Erweichungsherden kommt, haben schon Lindenberg und Spatz (19) ausführlich beschrieben. Die Größe der Hirnerweichungen hängt naturgemäß vom Kaliber der erkrankten Gefäße ab.

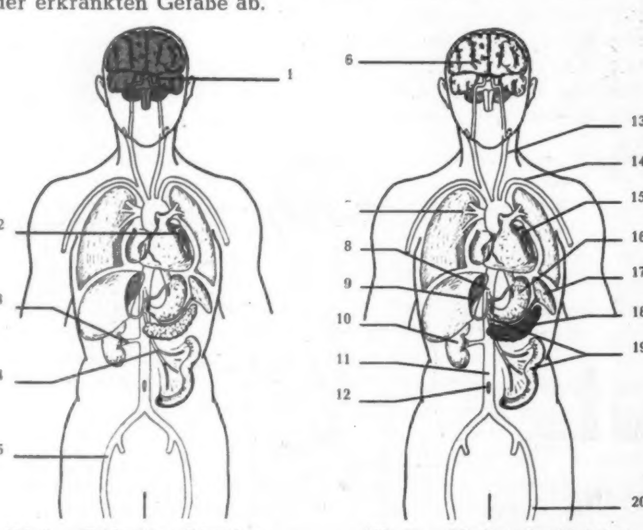


Abb. 9: Gleichzeitige Erkrankung anderer Strombahngebiete bei Endangiitikern mit Hirnerweichungen durch Befall der Gehirngefäße

Abb. 10: Manifestationshäufigkeit der Endangiitis an den verschiedenen Strombahngebieten

1 Endangiitis der Gehirnstrombahn 16 Fälle, Hirnerweichungen 15 Fälle = 100%. 2 Endangiitis der Koronarien 92%. 3 Endangiitis der Nierenstrombahn 87%. 4 Endangiitis der Darmstrombahn 53%. 5 Endangiitis der Extremitätenstrombahn 73%. 6 Hirn 32% (♂ 29%, ♀ 37%). 7 Lungen 15% (♂ 14%, ♀ 19%). 8 A. coeliaca 12,5%. 9 Leber 38% (♂ 38%, ♀ 38%. 10 Nieren 86% (♂ 86%, ♀ 86%). 11 Aorta 90% (♂ 88%, ♀ 95%). 12 A. mesenterica caud. 0. 13 A. carotis communis 14%. 14 A. subclavia 9%. 15 Herz 96% (♂ 97%, ♀ 91%). 16 Magen, Duodenum 21% (♂ 24%, ♀ 14%). 17 Milz 64% (♂ 61%, ♀ 72%). 18 Pankreas 15% (♂ 14%, ♀ 19%). 19 A. mesenterica cran., Darm 56% (♂ 55%, ♀ 57%). 20 A. femoralis 65% (♂ 65%, ♀ 67%).

Die gleichzeitige Erkrankung anderer Gefäßterritorien, deren Häufigkeit Abb. 9 zeigt, gibt auch hier diagnostische Hinweise auf die Grunderkrankung. Sehr ungünstig wirkt sich natürlich die vielfach gleichzeitige Erkrankung der Herzkranzarterien aus, weil mit dem Nachlassen der Herzkraft die zerebrale Durchblutungsstörung zunimmt. Auch bei der Endangiitis des Gehirns haben wir gesehen, daß das Operationstrauma eine erhebliche Rolle im Sinne der Verschlechterung der Zirkulationsverhältnisse spielen und eine akute zerebrale Durchblutungsinsuffizienz auslösen kann.

Die Erkrankung der **Herzkranzarterien** möchte man mit 96% im Rahmen der stenosierenden und obliterierenden Gefäßkrankheiten geradezu die Regel nennen. Wir haben übrigens bewußt davon abgesehen, Fälle, bei denen die Herzerkrankung allein im Vordergrund des klinischen Bildes stand, in unsere kasuistische Zusammenstellung aufzunehmen. Es scheint uns nicht notwendig, die allseits bekannten Folgezustände der koronaren Endangiitis — oder um mit v. Albertini zu sprechen: der Arteriitis chronica stenosans coronaria — zu beschreiben; es bleibt nur festzuhalten, daß auch diese Erkrankung dem Formenkreis der Endangiitis angehört.

Ebenso regelmäßig ist die Erkrankung der **Aorta** im Rahmen der systematisierten Endangiitis: Es gibt keine Endangiitis obliterans der Arterien des muskulären Segments, bei der nicht auch endaortitische — häufig schon im Stadium der Sklerose bzw. Atherosklerose stehende — Veränderungen der Körperschlagader vorlägen. Klinisch tritt diese Erkrankung im allgemeinen nicht in Erscheinung, außer wenn sich ein thrombangitischer Schub in diesem Gefäß abspielt, wobei es nicht selten zu einer aufsteigenden Aortenthrombose kommt, die mit schwersten akuten Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten einhergeht.

Eine Sonderstellung nimmt die Endangiitis der **Lungen** bei der stenosierenden und obliterierenden Gefäßerkrankung der inneren Organe ein. Im allgemeinen wird man ihr die Zugehörigkeit zur Systemerkrankung absprechen und sagen, daß es sich um eine Mitbeteiligung der Gefäße an entzündlichen Organerkrankungen handelt. Bei Anlagen eines strengen Maßstabes in diesem Sinne konnten wir eine Beteiligung der Lungengefäße in etwa 14% unserer Fälle feststellen. Dabei spielt fast regelmäßig eine gesteigerte mechanische Beanspruchung des kleinen Kreislaufes durch Insuffizienz des linken Ventrikels oder durch Klappenfehler eine begünstigende Rolle. Die pulmonale Endangiitis wirkt sich weniger auf die Lunge selbst als vielmehr auf das rechte Herz aus. Es entsteht ein pulmonaler Hypertonus, der schließlich zum Cor pulmonale führt. Im Versorgungsgebiet obliterierter Gefäße kommt es infolge der chronischen Zirkulationsstörung teilweise zu einer Fibrose des Lungengewebes. Eine akute thrombangiitische Durchblutungsstörung verursacht dagegen auch Lungeninfarkte, die klinisch von Embolisierungen nicht zu trennen sind.

Eine statistische Übersicht über die Erkrankung der einzelnen Gefäßterritorien und Organe soll das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammenfassen (Abb. 10). Steht dabei die Erkrankung der Koronarien zahlenmäßig im Vordergrund, so ergibt eine Zusammenstellung des Untersuchungsgutes nach den Todesursachen (Tabelle), daß in dieser Hinsicht der Erkrankung der Darmstrombahn viel größere Bedeutung zukommt. Wir möchten dabei nochmals darauf hinweisen, daß bei der zum Tode führenden Endangiitis der Mesenterialgefäße vor allem die postoperative Kreislaufschwäche leicht zu manifester Durchblutungsinsuffizienz führt, was bei der Indikationsstellung zu Operationen berücksichtigt werden muß.

Tab. der Todesursachen v. 72 Kranken mit systematisierter Endangiitis

	Todesursache	gesamt	♂	♀
1.	Darm (Infarzierung, Ileus)	28%	29%	24%
2.	Nieren (Urämie, Hochdruck, zerebrale Massenblutung)	22%	24%	14%
3.	Herz (Koronarthrombose, Myodegeneratio fibrosa cordis)	18%	19%	14%
4.	Hirn (Erweichungen)	13%	10%	19%
5.	Pankreas (Nekrose, Apoplexie)	6%	4%	10%
6.	Lungen (Versagen des rechten Ventrikels)	6%	4%	10%
7.	Aorta (aufsteigende Thrombose, Aneurysma-Ruptur)	6%	6%	5%

Der Überblick über die spezielle Pathologie der stenosierenden und obliterierenden Gefäßerkrankungen mußte sich auf die Besprechung der wichtigsten inneren Organe beschränken. Die Endangiitis befällt aber entsprechend ihrem Charakter als Systemerkrankung auch das Gefäßnetz aller übrigen Organe: Wir haben sie gleicher Art an Nebennieren und Hoden, an der Schilddrüse, an Lymphknoten und auch am peripheren Nervensystem nachgewiesen. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen an einem großen Krankengut, daß die Endangiitis nicht etwa nur eine Erkrankung der unteren Extremitäten ist, wie es heute noch einer weitverbreiteten Meinung entspricht, sondern daß sie gleichzeitig — ja sogar vorwiegend — die inneren Organe befällt. Man sollte deshalb bei der Erkrankung innerer Organe grundsätzlich auch die Endangiitis differentialdiagnostisch in Erwägung ziehen. DK 616.13-007.271

Schrifttum: 1. v. Albertini: Cardiologia, 7 (1943), Schweiz. Zschr. Path., 1 (1938), S. 3. — 2. Bredt, H.: Virchow's Arch. path. Anat., 308 (1942), S. 60 — 3. Holle, G.: Virchow's Arch. path. Anat., 310 (1943), S. 160. — 4. Schürmann, P. u. McMahon: Virchow's Arch. path. Anat., 291 (1933), S. 47. — 5. Roessle, R.: Verh. dtsch. Ges. Path., 23 (1928), S. 89 und 27 (1934), S. 152; Virchow's Arch. path. Anat., 288 (1933), S. 780. — 6. Eppinger, Kaunitz u. Popper: „Die seröse Entzündung" Wien (1935). — 7. Klinge, F.: Erg. Path., 27 (1934). — 8. Siegmund: Virchow's Arch. path. Anat., 290 (1933), S. 3; Zschr. Kreisl.forsch., 21 (1929), S. 13. — 9. Letterer: Dtsch. med. Wschr., 4 (1953), S. 759. — 10. Selye, H.: „Einführung in die Lehre vom allgemeinen Adaptationssyndrom", Thieme-Verlag, Stuttgart (1953) — 11. Gofman J. W. u. Mitarb.: J. biol. Chem., 179 (1949), S. 973. — 12. Schmidt, H.: Virchow's Arch. path. Anat., 296 (1936), S. 603. — 13. Jaeger, E.: Virchow's Arch. path. Anat., 284 (1932), S. 526 und 284 (1932), S. 584. — 14. Schnitzler: Münch. med. Wschr., 14 (1901), S. 552. — 15. Ortner: angef. b. Baumann, W.: Handb. inn. Med., Berlin (1938), S. 959. — 16. Wojta, H.: Zbl. Chir., 77 (1952), S. 757. — 17. Schepowalnikow angef. b. Gauder, G.: Pancreatique hämorrhagique necrose du pancreas et steatonecrose, Lausanne (1949). — 18. Goldblatt, H., Lynch, Hanzal, Summerville: J Exper Med., 59 (1934), S.347. — 19. Lindenberg u. Spatz: Virchow's Arch. path. Anat., 305 (1939), S. 531.

Summary: As a contribution to the problem of stenosing and obliterating diseases of the blood-vessels, the authors report on 72 cases, in which the vascular condition resulted in death. The diagnoses of these cases were verified by autopsy. The incidence of pathological manifestations in the various areas of the vascular system and a demonstration of involvement of organs due to circulatory disturbances are given. The pathological condition of the blood-vessels is apparently a systemic disease, which can involve all areas of the vascular system and organs. The universally known disease of the lower extremities is less frequent than that of the inner organs. In regard to the epicritical presentation of the symptomatology of vascular organic diseases, the authors emphasize the importance of diagnosing simultaneous vascular disturbances in other organs.

The anatomical and histopathological evaluation of the investigatory results indicates that the obliterating and stenosing diseases of the blood-vessels are diseases of the internal membranes of the blood-vessels. Including those chronic diseases which result in atherosclerosis this disease represents a primary mesenchymal compensatory reaction of the tunica intima (endangitis) to a plasma insudation on the basis of permeabilitation disturbances. The so-called thrombangitis obliterans is a thrombotic complication of endangitis, not a special kind of vascular disease. The etiological and pathogenetic factors are discussed from the view-point of pathological anatomy and histopathology, with particular regard to the possibility of causative therapy.

Résumé: Ce travail est une contribution au problème des affections thrombosantes et oblitérantes basée sur l'étude de 72 cas vérifiés à l'autopsie, dans lesquels l'affection vasculaire avait provoqué la mort. On montre la fréquence de la maladie dans les différents domaines vasculaires et les maladies vasculaires provoquées par ces troubles de l'irrigation sanguine. Cette affection vasculaire doit être considérée comme une affection de système qui peut entreprendre tous les domaines vasculaires et n'importe quel organe interne. On attache surtout de l'importance à la valeur que peuvent avoir pour le diagnostic les troubles simultanés de l'irrigation sanguine d'autres organes, pour l'exposé rétrospectif de la symptomatologie.

L'étude anatomique générale et histopathologique du matériel examiné, montre que dans les affections vasculaires sténosantes et oblitérantes il s'agit d'une maladie de l'endothélium vasculaire. Elle correspond, y compris les formes chroniques qui évoluent vers l'athérosclérose, primairement à une réaction de compensation de la tunique interne (endangéite) à la suite d'une imprégnation plasmatique par troubles de la perméabilité. La thrombangéite oblitérante est une complication thrombosante de l'endangéite et non une affection vasculaire de nature particulière. Les facteurs étiologiques et pathogéniques sont discutés au point de vue anatomique et histopathologique surtout en rapport avec un traitement causal possible.

Anschr. d. Verff.: Dr. E. Asang, München 8, Weltenburgerstraße 1; Dr. H. Mittelmeier, München 25, Implerstraße 45/III.

Ärztliche Fortbildung

Aus der Neurochirurg. Abteilung (Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. *H. W. Pia*) der Chirurg. Klinik (Direktor: Prof. Dr. *K. Vossschulte*) der Justus-Liebig-Hochschule Gießen

Die Einwirkungen der Hirndrucksteigerung auf den Hirnstamm, ihre Klinik und Behandlung

von *Hans Werner Pia*

Zusammenfassung: Die Arbeit setzt sich mit der Morphologie, Pathogenese und Klinik der Hirnstammschädigungen bei intrakranieller Drucksteigerung und damit der Genese des zentralen Todes auseinander. Im Mittelpunkt steht die Besprechung der Veränderungen am oralen Hirnstamm und an benachbarten Hirnteilen. Den morphologischen Unterschieden zwischen Zisternenhernien und Zisternentamponade entsprechen klinisches Bild und Prognose. Als der wesentliche Faktor für die Entstehung der Schäden wurde die primäre Beeinträchtigung des Venensystems erkannt und gewürdigt. Ihre Diagnose und Behandlung ist wegen der drohenden Gefahr des Zusammenbruchs der im Hirnstamm integrierten Lebensfunktionen von entscheidender Bedeutung. Neben den bewährten operativen inneren Entlastungen wird die kausale Wirkung der Ganglienblocker besonders herausgestellt.

In dem Maße, in dem die Entwicklung der modernen Neurochirurgie auf dem Gebiete der Diagnostik und operativen Technik zu einem gewissen Abschluß gebracht worden ist, hat die Forschung eine Schwerpunktsverlagerung zugunsten neuropathologischer und neurophysiologischer Fragestellungen erfahren. Die Einbeziehung dieser Ergebnisse in die Klinik hat auf verschiedenen Teilgebieten zu wichtigen Folgerungen geführt. Von besonderem Interesse ist das **Problem des zentralen Todes,** das wir vor mehreren Jahren zum Ausgangspunkt unserer Untersuchungen gemacht haben. Maßgebend war die Vorstellung, daß man mit einer Klärung der Todesursache oder zumindest dem Bemühen darum, durch eine möglichst umfassende Zusammen- und Gegenüberstellung von pathologischen, pathophysiologischen und klinischen Befunden eine Basis für weitere Untersuchungen haben müßte. Das letzte Ziel galt nämlich einer Verbesserung der Prognose, d. h. dem Bestreben, die drohende Gefahr des zentralen Todes früher als bisher erkennen und dagegen gezielter als bisher vorgehen zu können.

Auf Grund eigener klinischer und neuerer neurophysiologischer Erkenntnisse über die Hirnstammfunktion und ihre kortikalen Wechselbeziehungen haben wir dem oralen Hirnstamm, vor allem dem Mittelhirn, genauer der dienzephalomesenzephalen Übergangszone, unser Hauptinteresse gewidmet. Maßgebend blieb aber bei allem die grundlegende Erkenntnis, daß Schädigungen dieses Abschnittes nur von einer Desintegration des gesamten Zentralnervensystems her zu verstehen und zu diskutieren sind.

Jeder raumfordernde Prozeß des Gehirns führt zu einer **Druckerhöhung in der Schädelhöhle.** Dabei erfahren ihre drei Bestandteile: Gehirnsubstanz, Blut und Liquor in bestimmter Weise Veränderungen, die man, zumindest teilweise, als kompensierenden Vorgang ansehen muß. So ist z. B. eine Zunahme des Gehirnvolumens von einer Verringerung der Liquor- und Blutmenge begleitet; umgekehrt wird beim Verschlußhydrozephalus die vermehrte Liquormenge durch eine Volumen-

verminderung der Gehirnsubstanz teilweise ausgeglichen. Von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese der Hirndrucksteigerung sind die **Massenverschiebungen des Gehirns.** Sie wurden vor allem durch die Arbeitskreise um H. Spatz und W. Tönnis eingehend untersucht und abgeklärt, so daß Tönnis 1938 die bis heute weitgehend gültige Anschauung von der Pathogenese der Hirndrucksteigerung geben konnte.

Diese Massenverschiebungen spielen bei der Entstehung der allgemeinen Hirndrucksteigerung aus der primär örtlichen Hirndrucksteigerung eine wichtige Rolle. Sie lassen sich am eindrucksvollsten im Bereich der Zisternen des Subarachnoidalraumes erkennen, da in diese hinein Hirnteile vordringen und unter Auspressen des Liquors den Raum der Zisterne einnehmen können, wobei sie durch scharfe Kanten, etwa den Tentoriumrand, typische Schnürfurchen aufweisen. Es konnte gezeigt werden, daß diese Vorgänge in gesetzmäßiger Weise ablaufen und von der Lokalisation und der Natur des raumfordernden Prozesses bestimmt werden (Riessner und Zülch).

Bekanntlich haben die **Zisternen** dort ihre größte Entfaltung, wo es gilt, lebenswichtige Gebiete zu schützen: d. h. im Bereich des oralen und des kaudalen Hirnstamms (Abb. 1). Und darin liegt das große Gefahrenmoment dieser auf den ersten Blick so sinnvoll erscheinenden Massenverschiebungen.

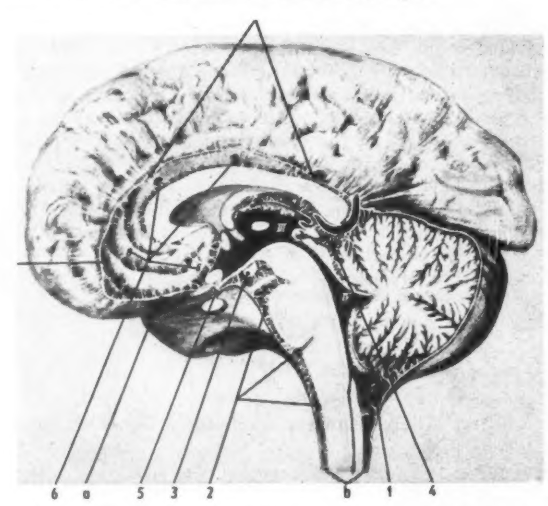


Abb. 1: Die Zisternen des Gehirns (n. Spatz u. Stroescu)

1. Cisterna cerebello-medullaris
2. Cisterna pontis
3. Cisterna basalis
4. Cisterna ambiens
5. Cisterna chiasmatis
6. Cisterna interhemisphaerica

III = 3. Ventrikel, IV = 4. Ventrikel.
a = Arachnoidea, b = Rückenmark

Der orale Hirnstamm, d. h. Zwischen- und Mittelhirn, liegt in Höhe des starren Randes des Tentorium cerebelli und ist allseitig umgeben von einem Liquorpolster (Abb. 2). Die ventral gelegene Cisterna basalis geht über in die Cisterna ambiens. Die letztere besteht aus zwei Teilen, dem paarigen Abschnitt — Cisterna Bichat — und dem dorsalen unpaarigen Teil — Cisterna Galeni —. Diese Zisternen werden von Gefäßen und Nerven durchzogen (Abb. 3): den Aa. communicantes posteriores und cerebri posteriores, den Vv. basales und der V. magna Galeni sowie den Nn. oculomotorii und trochleares. Ähnlich liegen die Verhältnisse im Bereich der Medulla oblongata: Begrenzung durch das Hinterhauptsloch, umgeben von der Cisterna cerebello-medullaris und pontis, diese durchzogen von den Aa. cerebellaris posterior inferior, vertebralis bzw. basilaris und dem N. accessorius.

In diesen beiden Abschnitten entsteht die mechanische Hirnstammschädigung, die wir unter dem Bilde der Einklemmung im Tentoriumschlitz bzw. im Hinterhauptsloch kennen. Von beiden Formen soll uns hauptsächlich die Schädigung des oralen Hirnstammes beschäftigen.

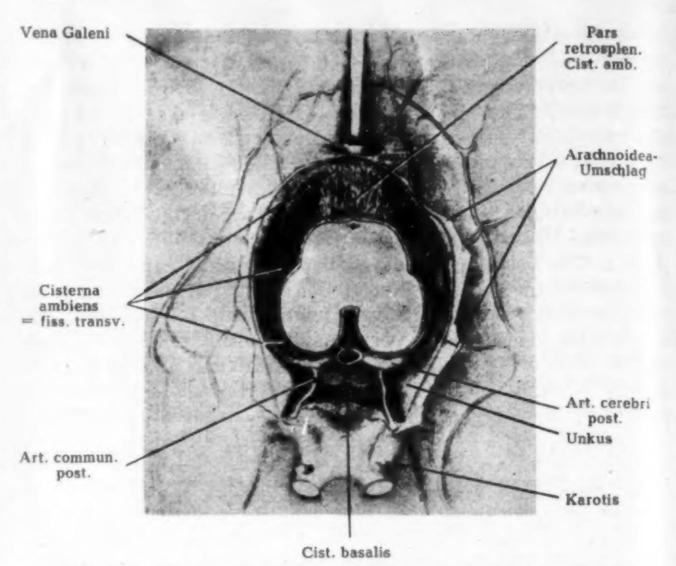


Abb. 2: Die Zisternen im Bereich des Mittelhirns (n. Key u. Retzius)

Wir unterscheiden morphologisch zwei Formen, die sich durch ihre Auswirkungen auf den Hirnstamm grundsätzlich unterscheiden. Bei der ersten dringen benachbarte Hirnteile gegen die Zisternen vor, bei der zweiten Tumorteile oder der Tumor liegt in unmittelbarer Nähe. Wir haben die Bezeichnung Zisternenhernien bzw. Zisternentamponade gewählt.



Abb. 3: Die Gefäße im Bereich des Mittelhirns (n. Lindenberg u. Freytag)

a) Chiasma
b) Corpora mamillaria
c) Nn. oculomotorii
d) Mittelhirn
e) Aquädukt

1. A. carotis interna
2. A. communicans posterior
3. A. cerebri posterior
4. V. basalis Rosenthal
5. Ampulla V. magnae Galeni

Zisternenhernien

Es ließ sich zeigen, daß jeder Abschnitt des basalen Zisternenringsystems isoliert oder daß mehrere bzw. alle Abschnitte befallen sein können. In die Cisterna basalis wölbt sich am häufigsten der Uncus gyri hippocampi vor, beim Hydrozephalus daneben von oben her der erweiterte 3. Ventrikel. Wenn die Massenverschiebungen ausgeprägter sind, befallen sie das gesamte Zisternensystem auf einer Seite (Abb. 4). Wenig berücksichtigt wurden bisher die Veränderungen im paarigen Abschnitt der Cisterna ambiens. Dieser wird einseitig und teilweise vollständig ausgefüllt. Am häufigsten preßt sich von oben her das Balkenende ein, seltener dringen bei extremer Drucksteigerung in der hinteren Schädelgrube Kleinhirnab-

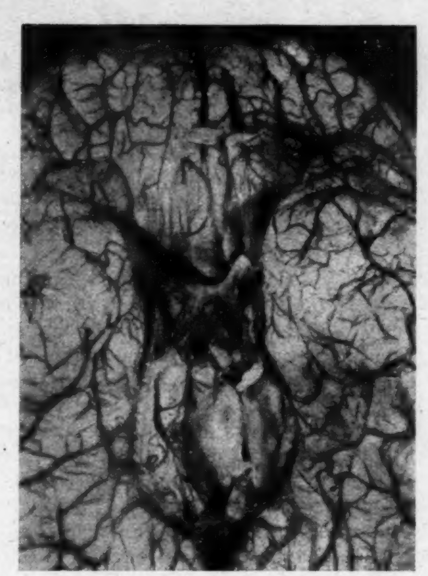


Abb. 4: Hernie der Cist. basalis und ambiens bei einem Tumor rechts parieto-temporal. Starke Verdrängung des Mittelhirns. Siehe auch Zirbeldrüse.

schnitte in diesen Raum ein. Als eine Sonderform ist die Auftreibung des Mittelhirns und damit die Zisternenkompression durch eine zentrale Geschwulst anzusehen. Bedeutsamer sind aber die Veränderungen am Mittelhirn. Dieses wird durch die vorgedrungenen Hirnteile in Abhängigkeit von der Druckrichtung verlagert. Immer ist bei den Zisternenhernien die homolaterale Mittelhirnhälfte vergrößert und nur selten nennenswert deformiert. Die Vergrößerung kann so hochgradig sein, daß die gegenseitige Hälfte wie geschrumpft erscheint (Abb. 5)*). Es liegt ihr ein Stauungsödem mit seinen Folgeerscheinungen zugrunde. In ausgeprägter Form finden wir bereits makroskopisch die bekannten Blutungen, die immer median und in der gleichseitigen Hälfte des Mittelhirns und der oberen Brückenabschnitte liegen.

Zisternentamponade

Grundsätzlich anders verhält sich das Mittelhirn bei der Zisternentamponade. Immer ist die gleichseitige Mittelhirnhälfte komprimiert, also kleiner als die gegenseitige und meist erheblich deformiert (Abb. 6). Histologisch findet sich das Bild der Atrophie.

Die Einwirkungen auf benachbarte Hirnstrukturen

Die Massenverschiebungen führen zu typischen Veränderungen an den benachbarten Strukturen. Die vorgedrungenen Hirnteile sind regelmäßig geschädigt, wobei die Befunde in beiden Gruppen denen am Mittelhirn entsprechen. Bei stärkster Einschnürung im Tentoriumschlitz entsteht das Bild der hämorrhagischen Infarzierung, das von Tönnis als Sektpfropfenphänomen bezeichnet wird. Es kann nur angedeutet werden, daß Art und Lokalisation der Schäden den Befunden bei der Epilepsie entsprechen, nach unserer Überzeugung kein nur zufälliges Zusammentreffen.

Der Lateralverschiebung des Mittelhirns stellt sich der gegenseitige Rand des Tentoriums entgegen, der mit seiner scharfen Kante in den Hirnschenkel einschneidet und dabei die gegenseitige Pyramidenbahn verletzt (Abb. 7). Auch an dieser Stelle können Blutungen auftreten.

Die in den Zisternen liegenden Nerven und Gefäße nehmen an den Verschiebungen und Deformierungen des Hirnstamms in gesetzmäßiger Weise teil. Der in der Cisterna basalis und über die Klivuskante verlaufende N. oculomotorius wird durch eine Vorwölbung des Unkus zur Gegenseite verlagert. Eine Schädigung ist dabei nicht denkbar, da eine Kompression durch Hirngewebe nicht zustande kommen kann. Nach unseren Untersuchungen wird er nicht durch Druck, sondern durch Zug bei der Verlagerung des Mittelhirns nach dorso-lateral gegen die Klivuskante gepreßt. Eine weitere Schädigungsstelle ist neben den seltenen Kernläsionen eine Kompression an der Kreuzungsstelle mit der A. communicans posterior. In jedem Abschnitt des Zisternenringes finden wir kennzeichnende Verlagerungen der Gefäße, vor allem der A. communicans posterior und der A. cerebri posterior mit ihren Ästen und den inneren Hirnvenen, die uns bei Besprechung der Diagnose und Pathogenese noch zu beschäftigen haben. Hinweisen möchten wir auf die Zirbeldrüse, die an der Verlagerung teilnimmt. Infolge ihrer beweglichen Zügel wird sie bei Hernienbildungen in den vorderen Abschnitten vom Hirnstamm passiv mitgezogen. Die stärksten Bewegungen zeigt sie bei den Hernien der Cisterna Galeni. Ihre Verlagerung in kranio-kaudaler Richtung ist u. E. wichtiger als die Lateralverschiebung.

Die Okzipitallappenerweichungen

Zu den seltenen vaskulären Fernschäden bei den Zisternenhernien im Bereich des Mittelhirns gehören die Erweichungen der Okzipitallappenrinde. Sie zeigen eine auffallende Bevorzugung des Kalkarinagebietes und befallen daneben die mediobasalen Abschnitte des Okzipitallappens (Abb. 8). Am häufigsten findet man hämorrhagische Infarzierungen in Form von multiplen Diapedesisblutungen aus gestauten Venen im Rindenband; seltener sind ischämische Infarzierungen, die sich hinsichtlich ihrer Lokalisation von den roten Erweichungen nicht unterscheiden. Histologisch findet man die von Spatz herausgestellten Stadien der Erweichung, im Endstadium einen völligen Untergang des Rindenbandes.

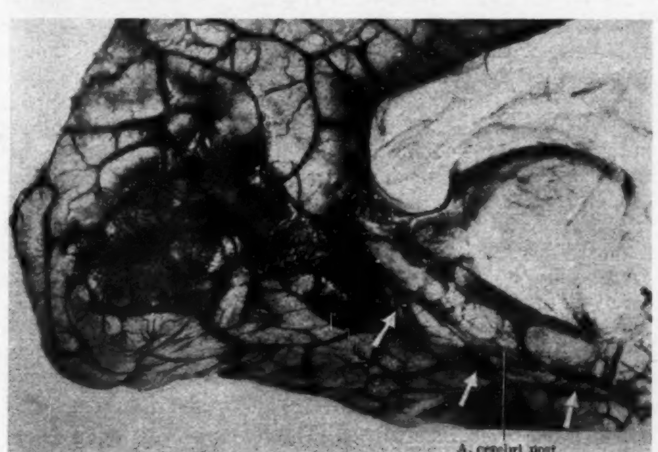


Abb. 8: Hämorrhagische Infarzierung des Kalkarinagebietes mit weiten Ästen der A. cerebri posterior. ↑ = Rand der Zisternenhernie (n. Riessner u. Zülch)

Pathogenese

Die morphologischen Befunde beweisen eine Zirkulationsstörung mit Sauerstoffmangelschädigung. Entscheidend ist die Herausstellung der beiden abweichenden Verlaufsformen. Die nur bei den Zisternenhernien zu beobachtende Form spricht für eine Zirkulationsverlangsamung mit Stauungsödem. Dagegen läßt die Atrophie, die weiße Erweichung bei der Zisternentamponade an eine Zirkulationsunterbrechung denken. Diese Befunde sind für die Pathogenese von entscheidender Bedeutung. Das Zustandekommen der gefäßbedingten Schäden bei den Massenverschiebungen wird bis heute hauptsächlich mit einer **Zirkulationsstörung im arteriellen Schenkel des Gefäßsystems** erklärt. Das gilt in besonderem Maße für die Erweichungen der Okzipitallappenrinde, da diese mit dem Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior übereinstimmen.

Dieser zweifellos naheliegende Schluß war mit unseren Befunden nicht in Einklang zu bringen. Zunächst fiel auf, daß die A. cerebri posterior bei den Zisternenhernien im Bereich des

*) Die Abb. 5—7 s. S. 1616 und 1617.

Mittelhirns in einem sehr viel höheren Prozentsatz als normalerweise von der Carotis interna aus arteriographisch dargestellt wurde. Diese Befunde wurden gesichert durch zwei serienangiographisch untersuchte Fälle mit blutiger Erweichung des Okzipitallappens. Neben einem temporalen Verlagerungssyndrom durch die Geschwulst stellte sich die A. cerebri posterior als erstes intrakranielles Gefäß dar und blieb während der gesamten Beobachtungszeit von 7 Sekunden gefüllt. Im Gegensatz dazu nahm die Füllung in der Cerebri anterior und media langsam ab. Eine Venendarstellung blieb aus. Auffallend war weiterhin als Ausdruck der Zisternenhernien mit Mittelhirnverschiebung eine starke Anspannung und Medialverschiebung des Gefäßes in seinem zisternalen Abschnitt. Dieser Befund ist nach unserer Auffassung der Schlüssel für die Erklärung sämtlicher Vorgänge bei der intrakraniellen Drucksteigerung. Es fand sich bei einer blutigen Erweichung im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior keine Unterbrechung des Gefäßes, sondern im Gegenteil eine besonders frühzeitige Darstellung und eine extreme Verlangsamung der Hirndurchblutung bei Betonung des Posteriorgebietes. Damit muß der **venöse Schenkel des Gefäßsystems** primär betroffen sein. So unverständlich eine Arterienkompression durch Hirngewebe, auch bei gesteigertem Schädelinnendruck, erscheint, so naheliegend ist die Annahme einer Venenkompression infolge ihres geringen, ja teilweise negativen Druckes. Diese Verhältnisse sind durch die Serienangiographie und die Fremdgasanalyse nach Kety und Schmidt mittlerweile bewiesen (Tönnis, Schiefer, Gänshirt u. a.). Der Behinderung oder Unterbrechung des venösen Abflusses kommt bei jeder Drucksteigerung im Schädelinnern eine maßgebliche, in den meisten Fällen die größte Bedeutung zu. Es kann auf diese Verhältnisse im einzelnen nicht eingegangen werden. Wir wollen lediglich den **Einfluß des Venensystems für die Entstehung der Hirnstammschäden** untersuchen. Das innere Hirnvenensystem verläuft mit seinen wesentlichen Teilen: den Vv. basales und der V. magna Galeni innerhalb der Cisterna ambiens. Es nimmt unter anderem das Blut aus dem oralen Hirnstamm, also für unsere Fragestellung aus dem Mittelhirn und den oberen Brückenabschnitten, und über die V. occipitalis interna aus den medialen Okzipitallappenabschnitten, vor allem der Kalkarina, auf. Jede Kompression der Zisternen durch vordringende Hirnteile wirkt sich zunächst an ihnen aus. Die Zirkulationsbehinderung, ja teilweise eine völlige Unterbrechung, läßt sich phlebographisch nachweisen. So sahen wir in einem extremen Fall eine Thrombose der V. magna Galeni und ihrer Hauptzuflüsse. Die Folge ist eine Rückstauung mit Stauungsödem, Blutungen und hypoxämischen Schäden. Erst sekundär wird der arterielle Schenkel in die Zirkulationsstörung einbezogen.

Durch das Zusammenwirken beider Momente können Erweichungsformen entstehen, die auf den ersten Blick als Störung im arteriellen System imponieren. Maßgebend bleibt aber die primäre Beeinträchtigung im venösen Schenkel.

Soweit wir bei Zisternenhernien den Okzipitallappen untersuchten, fanden wir regelmäßig hypoxämische Schäden und Stauungserscheinungen in der Kalkarina. Diese kommen durch eine Kompression der V. occipitalis interna bei Kreuzung des freien Tentoriumrandes zustande. Noch eindrucksvoller sind die Beziehungen bei den Gefäßschäden am Mittelhirn und in seiner näheren Umgebung. Es besteht u. E. kein Zweifel daran, daß die gefäßbedingten Schäden bei den Hernien der Basiszisternen auf Grund des morphologischen Befundes und ihrer Lokalisation nur mit einer venösen Rückstauung zu erklären sind.

Diese zweifellos bedeutsamen Befunde gewinnen aber erst dann ihr volles Gewicht, wenn wir sie als Teilabläufe innerhalb der gesamten bei der intrakraniellen Drucksteigerung ablaufenden Vorgänge sehen. Nehmen wir das Beispiel eines Tumors, so bewirkt dieser durch seine Größe eine örtliche Hirnkompression und Drucksteigerung, die zunächst kompensiert werden kann, mehr oder minder schnell aber durch venöse Rückstauung sich ausbreitet. Hirnteile dringen in die Zisternen ein, wobei sie regelmäßig durch scharfe Ränder — Falx, Tentorium usw. — Einschnürungen erfahren. Die Folge ist eine Gefäßkompression an dieser Stelle, Rückstauung und damit Vergrößerung der prolabierten Hirnteile. So dringen sie „aktiv" weiter in die Zisterne ein. Spatz sprach deshalb von Zisternenverquellung, steht aber heute mit uns auf dem Standpunkt, daß es sich um keine Quellung — d. h. Schwellung —, sondern um ein Stauungsödem handelt. An der Basis wird der Hirnstamm in zunehmendem Maße verdrängt, seine eigenen Venen und darüber hinaus das gesamte innere Hirnvenensystem werden in Mitleidenschaft gezogen. Es wird uns klar, daß auf diese Weise ein verhängnisvoller circulus vitiosus in Gang gebracht wird, der unbeeinflußt schnell zur Katastrophe führt.

Glücklicherweise laufen diese Vorgänge nicht immer so dramatisch ab. Sie sind abhängig vom Sitz des raumfordernden Prozesses, worauf wir nicht eingehen wollen, mehr aber noch von seiner Art. Allgemein können wir sagen, daß ohne äußere Einflüsse der schnell sich vergrößernde Prozeß, also der maligne Tumor, die akute Blutung usw. den geschilderten Ablauf zeigen und zur Entstehung der Zisternenhernien und ihrer Folgeerscheinungen führen. Beim chronischen Prozeß bleiben die Massenverschiebnugen entweder lokal beschränkt, etwa durch Atrophie der benachbarten Hirnabschnitte, oder sie sind gering ausgeprägt, vor allem laufen sie viel langsamer ab. Daneben spielen weitere Faktoren eine Rolle, z. B. das Lebensalter, d. h. die unterschiedliche Ödembereitschaft von jungen und alten Menschen, extracerebrale Einflüsse u. a.

Klinik

Diese Unterschiede zwischen akuter und chronischer Verlaufsform zwischen Zisternenhernien und Zisternentamponade stimmen mit dem klinischen Bild voll überein. Alarmierende Symptome treten fast ausschließlich bei den akuten Prozessen auf; bei den Fällen mit Zisternentamponade und oft hochgradiger Mittelhirndeformierung fehlen sie in der Regel, es sei denn, daß zusätzliche Momente hinzutreten (siehe Prognose).

Ein sicherer Gradmesser für die Funktionsstörung in der Mittelhirnebene ist die Bewußtseinsstörung. Wir dürfen aus ihr auf eine Beeinträchtigung der Formatio reticularis schließen, d. h. auf eine Hemmung ihrer lebensnotwendigen, ja lebensentscheidenden kortikalen Aktivierung. Und darin liegt die große Gefahr der Läsion dieses Abschnittes. Wichtige Symptome sind die Pupillenstörungen infolge Okulomotoriusbeteiligung, gleich- und doppelseitige Pyramidenzeichen, Blickparesen, zentrale Hörstörungen, Pinealisverschiebungen und als schwerste Form das Syndrom der Enthirnungsstarre. Hinzu kommen charakteristische Kreislaufveränderungen, im akuten Stadium unter dem Bilde einer gesteigerten ergotropen Steuerung. Naheliegend ist eine Schädigung dorsaler Hypothalamusabschnitte.

Wir haben nachweisen können, daß in der Diagnostik der Mittelhirnschäden die zerebrale Angiographie eine wichtige Rolle spielt. Aus kennzeichnenden Verlagerungen der A. cerebri posterior, der V. basalis und V. magna Galeni lassen sich bereits präoperativ Ausdehnung und Größe der Zisternenhernien und Ausmaß der Mittelhirnverlagerung und -deformierung sicher erkennen.

Gegenüber diesem Syndrom der Mittelhirneinklemmung ist das Bild der **bulbären Einklemmung** gekennzeichnet durch Nackenmuskelsymptome, Akzessoriusschädigung, Anfälle von akutem Tonusverlust und durch eine Schädigung des Atemzentrums von der Erschwerung über die Cheyne-Stoke'sche Atmung bis hin zum akuten Atemstillstand.

Überschneidungen sind im allgemeinen zwanglos mit einer gleichzeitigen Beeinträchtigung beider Gebiete zu erklären.

Prognose

Klinisches Bild und morphologischer Befund der Hirndrucksteigerung lassen in den meisten Fällen den oralen Hirnstamm, in besonderem Maße das Mittelhirn, als die zentrale Stelle erkennen, deren morphologische, gelegentlich nur funktionelle

Schädigung den Zusammenbruch der in dieser Ebene integrierten Lebensfunktionen bewirkt. Den Beweis liefert die folgende Zusammenstellung (Tab. 1), in der wir die prognostische Bedeutung der einzelnen Symptome getrennt für benigne und maligne Tumoren untersucht haben. Man ist zunächst von der erheblichen Mortalität beeindruckt. Bemerkenswert sind die teilweise starken Abweichungen zwischen benignen und malignen Geschwülsten. Darüber hinaus erlauben die einzelnen Symptome sichere prognostische Rückschlüsse, wir haben mit ihnen gleichsam eine prognostische Wertungsskala vor uns.

Zisternenhernien und Mortalität (in %)

Symptom		benigne Tumoren	maligne Tumoren
Einklemmungszeichen		51	72
Pupille homol. <		41	70
Pupille homol. >		52	70
Blickparese		63	78
Okulomotoriuslähmung		92	90
zentrale Hörstörungen		65	75
doppelseitige Pyramidenzeichen		66	76
Pinealisverlagerung		65	75
Dezerebration		83	79
Bewußtseinsstörung	leicht	32	65
	mittelgradig	57	87
	schwer	90	84

Darauf haben wir zunächst unseren Blick zu richten. An dieser Stelle haben wir anzugreifen, wenn wir bessere Ergebnisse als bisher erzielen wollen. Es darf nicht mehr um die Entfernung der Geschwulst schlechthin gehen. Die Hirnstammschädigung rechtzeitig zu erkennen und anzugehen, ist eine zwingende Notwendigkeit, ohne die eine noch so gut durchgeführte Entfernung des primären Prozesses oftmals vergeblich ist.

Außerordentliche Vorsicht ist auch bei den Kontrastmitteluntersuchungen geboten. Das Gleichgewicht zwischen Leben und Tod ist in den schweren Fällen sehr labil, ein geringer Anlaß kann die Dekompensation hervorrufen. So ist bisweilen der kurze Sauerstoffmangel während des Kontrastmitteldurchflusses bei der Angiographie in der Lage, den Zusammenbruch auszulösen. Ein chronisch geschädigtes Mittelhirn bei Zisternentamponade ohne klinische Zeichen ist oftmals nicht weniger gefährdet als ein akut geschädigtes.

Therapie

Neben den operativen Maßnahmen, die auf eine Entlastung des Hirnstamms durch Eröffnung des Tentoriumschlitzes und Entfernung der vorgedrungenen Hirnteile abzielen, sind die konservativen in den letzten Jahren entscheidend verbessert worden.

Wir haben gesehen, daß bei der Hirndrucksteigerung die Zirkulationsminderung und damit der Sauerstoffmangel die wichtigste Rolle spielen. Durch klinische und experimentelle Untersuchungen mit den ganglioplegischen Substanzen ist gesichert, daß diese Stoffe zu einer Verbesserung der Hirndurchblutung führen. Dieser Effekt beruht auf einer Senkung des Gefäßwiderstandes, d. h. des zerebralen Venendruckes, offensichtlich über eine Blockierung der Reizleitung im vegetativen System. Parallel mit verbesserter Hirndurchblutung und damit Sauerstoffversorgung geht die Rückbildung der Mittelhirnsymptome, am eindrucksvollsten meist der der Bewußtseinsstörung. Der Kranke geht mit besseren Aussichten in die Operation, das Risiko bei den diagnostischen Maßnahmen sinkt beträchtlich, der postoperative Heilverlauf ist komplikationsloser, Zeichen des postoperativen Ödems fehlen im Gegensatz zu früher sehr häufig.

Auf diese Weise konnte die Mortalität dieser so ungünstigen Fälle wesentlich gesenkt werden. Darüber hinaus sind diese Ergebnisse eine eindrucksvolle Stütze für die dargestellten pathogenetischen Vorstellungen.

Unsere Untersuchungen sollen klarmachen, daß das Schicksal des Kranken im Hirndruck letztlich nicht von seiner Hirnerkrankung, sondern von der Art und dem Ausmaß der Hirnstammschädigung abhängig ist. Diese rechtzeitig zu erkennen und anzugehen, ist ebenso wichtig wie die Beseitigung des primären Prozesses. DK 616.831 - 008.918

Schrifttum: Pia, H. W.: Die Schädigung des Hirnstamms bei den raumfordernden Prozessen des Gehirns. (Ein Beitrag zur Pathogenese, Klinik und Behandlung der Massenverschiebungen des Gehirns.) Erscheint als Suppl.-Band d. Acta Neurochirurgica.

Summary: This work deals with the morphology, pathogenesis, and clinical aspect of the brain-stem in cases of increased intracranial pressure, and thereby with the genesis of the central death. The discussions are centered on the alterations of the oral brain-stem and on the neighbouring portions of the brain. Morphological differences between hernia cysternae and tamponage of cysterna correspond with the clinical picture and prognosis. The primary impairment of the venous system is recognized as being the essential factor for the origin of these damages. Their diagnosis and therapy is of outstanding importance because of the imminent danger of a breakdown of life-functions integrated in the brain-stem. Operative measures for the inner discharge and the causative effect of gangliablocking are pointed out.

Résumé: Dans le présent travail on s'occupe de la morphologie, de la pathogénie et de la clinique du tronc cérébral au cours des hypertensions intracraniennes et ainsi de la genèse de la mort par cause centrale. Les altérations de la partie antérieure du tronc cérébral et des parties adjacentes du cerveau se trouvent au centre du problème. Les différences morphologiques entre les hernies et les compressions des différents confluents et lacs qui entourent le tronc cérébral correspondent à l'image clinique et au pronostic. On a reconnu que les altérations primaires du système veineux sont des facteurs essentiels pour l'apparition des lésions. Le diagnostic de ces troubles de la circulation veineuse et leur traitement ont une importance primordiale à cause du danger toujours menaçant pour les fonctions vitales qui se trouvent localisées dans le tronc cérébrale. A côté de la décompression interne opératoire qui a fait ses preuves dans le traitement de ces états, on met particulièrement en évidence l'action causale des substances ganglioplégiques.

Anschr. d. Verf.: Gießen, Chirurg. Klinik, Neurochirurg. Abt., Klinikstr 37.

Für die Praxis

Aus der inneren Abteilung des Friedrich-Ebert-Krankenhauses Neumünster (Chefarzt: Prof. Dr. med. *M. Broglie*)

Nil nocere!: Über Schäden und Nebenwirkungen bei der therapeutischen Verwendung von Cortison und ähnlichen Steroidhormonen

von Dr. med. *Ernst-Gerhard Berg*

Zusammenfassung: Die Arbeit berichtet über insgesamt 13 Fälle, bei denen es unter der Anwendung von Prednison bzw. Prednisolon zu Schäden und Nebenwirkungen kam. Die mitgeteilten Fälle betreffen das Auftreten einer Psychose, die Entwicklungen akuter Nebennierenrindeninsuffizienz-Erscheinungen, 3 Fälle mit Entstehung eines Cushing-oids, verzögerte Wundheilung mit Sekundärinfektion, das Aufflackern chronisch entzündlicher Prozesse unter Cortison, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, 3 Fälle mit Entstehung eines Steroid-Diabetes sowie das Auftreten einer tödlich verlaufenden Miliartuberkulose unter Prednison.

Seit den grundlegenden Arbeiten von Hench im Jahre 1949 über eindrucksvolle **Erfolge der Cortisonbehandlung** rheumatischer Krankheiten ist über die Vor- und Nachteile einer Steroidhormontherapie viel gesprochen und geschrieben worden. Die Erfolge dieser Behandlungsmethode sind unbestritten. Auch wir verfügen in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren über sehr günstige Erfahrungen in der Behandlung verschiedenster Krankheitsbilder aus dem rheumatischen Formenkreis. Darüber hinaus bewährte sich uns die Medikation bei der Agranulozystose, beim schwersten Asthma bronchiale, Lupus erythematodes, hämolyt. Ikterus, bei der Serumkrankheit und bei fulminanten Infekten im Sinne einer kurzen Überbrückungstherapie. Ebenso gute Wirkungen verzeichneten wir bei Morbus Addison (und Addisonkrise), Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, Simmondsscher Krankheit und hochgradigen Nebennierenrinden-Insuffizienzerscheinungen, z. B. im Operationsschock. Weniger eindrucksvoll waren die Erfolge bei der Behandlung der Nephrosen, akuten Leukämien, der Sklerodermie und der Sudeckschen Atrophie.

Der Sinn des folgenden klinischen Berichtes liegt nun nicht darin, Erfolge und Mißerfolge der Cortisonanwendung erneut abzugrenzen, sondern wir wollen an Hand einiger eindrucksvoller Beobachtungen auf die Gefahren einer zu unkritischen Anwendung, besonders in der freien Praxis hinweisen. Es geht dabei nicht nur um die Krankheitsbilder aus dem rheumatischen Formenkreis, sondern um alle Erkrankungen, bei denen eine Cortisonbehandlung beabsichtigt ist. Es mehren sich in der letzten Zeit nachdenklichere Stimmen, die auf **Schädigungsmöglichkeiten** hindeuten, welche bei der Cortison-, Prednison- oder Prednisolontherapie eintreten können. Die Hormonbehandlung ist ja keine spezifische Therapie. Jeder kritische Therapeut muß sich darüber klar sein, daß ihm mit den oben genannten Steroidhormonen sehr differente Medikamente in die Hand gegeben sind, und daß wir hier zum Teil mit unphysiologisch hohen Hormondosen arbeiten. Bei der wesentlichen Stelle, die die Nebennieren im hormonalen Geschehen des Menschen einnehmen, muß bei längerdauernder Verabreichung von Cortison und seinen Derivaten mit einer erheblichen Zahl von Nebenwirkungen gerechnet werden. Unsachgemäßes therapeutisches Vorgehen kann schwere Schäden setzen. Auf solche Schädigungsmöglichkeiten hinzuweisen, ist die Absicht des folgenden Berichts. Anlaß zu dieser **Kasuistik** gibt die Tatsache, daß wir in den letzten Monaten 13 Fälle beobachten konnten, bei denen es unter Prednison- bzw. Prednisolontherapie zu unerwünschten und zum Teil recht erheblichen medikamentösen Nebenerscheinungen kam. Durch die Mitteilung der im folgenden aufgezählten Beobachtungen soll die eingangs vorgebrachte Warnung vor einer kritiklosen Cortisonmedikation eindringlich unterstrichen werden. Die mitzuteilenden Fälle betreffen das Auftreten einer Psychose, die Entwicklung akuter Nebennierenrinden-Insuffizienzerscheinungen nach länger dauernder Prednisonmedikation, 3 Fälle mit Entstehung eines Cushingoids, verzögerte Wundheilung mit Sekundärinfektion, das Aufflackern chronisch-entzündlicher Prozesse unter Cortison, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, 3 Fälle mit Entstehung eines Steroiddiabetes sowie das Auftreten einer tödlich verlaufenden Miliartuberkulose unter Prednison.

1. Patientin I. H., geb.: 28. Mai 1921, Aufnahme-Nr. 7418/55.

In der Familienanamnese keine Besonderheiten. Eigene Vorgeschichte: 1947 Eierstocksentzündung, anschließend Unterleibsoperation mit Adnexentfernung. 1953 Gallenblasenentzündung. Seit 1955 Kreuzschmerzen. Zum Jahreswechsel 1955/56 begibt sich die Patientin wegen zunehmender „Spannungsgefühle" in beiden Kniegelenken, Kreuzschmerzen und Herzbeschwerden in hausärztliche Behandlung. Wird unter der Annahme eines degenerativen Rheumatismus (Ischialgie infolge Verschleißerscheinungen am Stützapparat) zunächst mit Atophanylinjektionen, später mit Irgapyrininjektionen behandelt. Als danach keine Besserung erfolgte, wurden Prednisontabletten verordnet. Die oben geklagten Beschwerden besserten sich jedoch auch unter dieser Therapie nicht. Es kam vielmehr zusätzlich zu vermehrten Schweißausbrüchen, Schlafstörungen traten auf, und Kopfschmerzen kamen hinzu. Frau H. klagte besonders über gesteigerte psychomotorische Aktivität. Die Einweisung erfolgte, da der Hausarzt plötzlich einen erschöpflichen Fußklonus rechts festgestellt hatte. Befundmäßig ergab sich am Aufnahmetag an den großen Organsystemen klinisch und röntgenologisch kein wesentlicher krankhafter Befund. Blutbild o. B., BSG. normal, im Ekg. funktionelle Normabweichungen.

Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong: Orthostatische Regulationsstörungen. Grundumsatz normal. Rö-LWS. kein wesentlicher krankhafter Befund. Die neurologische Untersuchung zeigte einen seitengleichen, etwas lebhaften Reflexbefund, ein Fußklonus war bei der Aufnahme anfänglich rechts noch nachweisbar, sonstige Pyramidenzeichen wurden nicht gefunden. BDR. normal, keine Tiefensensibilitätsstörungen, keine Hirnnervenausfälle, normaler Augenhintergrund, kein Anhalt für eine disseminierte Enzephalitis, keine Sehstörungen, keine Blasenstörungen, keine Lähmungen. Gesteigerte Psychomotorik.

Diskussion

Es handelt sich bei der 34j. Patientin, die wegen Verdachts auf das Vorliegen eines degenerativen Rheumatismus über längere Zeit ambulant mit einem Prednisonpräparat behandelt worden war, um ein schweres, **vegetativ-endokrines Syndrom** mit vielerlei Beschwerden ohne faßbaren Organbefund. Besonders zu bemerken ist, daß die Patientin früher psychisch immer gesund gewesen ist und daß erst unter der Hormontherapie die abnormen psychischen Reaktionen aufgetreten sind. Nach Absetzen des Prednisons, sedierender Behandlung und psychotherapeutischen Maßnahmen besserten sich die geklagten Beschwerden, wie Schlaflosigkeit, wechselnde Stimmungslage, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und gesteigerte psychomotorische Aktivität.

Dieser Fall zeigt die unerwünschten Nebenwirkungen einer länger dauernden Prednisonbehandlung in psychiatrischer bzw. psychiatrisch-neurologischer Hinsicht. Echte psychische Störungen unter Cortison bzw. seinen Derivaten treten vor allem bei Frauen im oder nach dem Klimakterium auf. Dencker und Mitarbeiter berichten an Hand von mehreren Fällen über Psychosen bei der Anwendung der Hormontherapie, ebenso wie Rome und Braceland bei 10% der behandelten Patienten schwerste abnorme psychische Reaktionsabläufe beschreiben.

2. Patient O. B., geb.: 15. September 1905, Aufnahme-Nr. 6320/55.

Vater mit 61 Jahren an Herzschlag gestorben, eigene Anamnese bis 1942 „leer". Seit 1942 rezidivierende Symptome und Beschwerden im Sinne einer primär-chronischen Polyarthritis. Bis Herbst 1955 mit einigen Unterbrechungen herkömmliche antirheumatische Behandlung.



Röntgenbild einer 27j. Pat. mit idiopathischer Lungenhämosiderose 4 Tage ante exitum

H. R. Feindt, Das Thymom*)



Abb. 1 Abb. 2 Abb. 3



Abb. 4 Abb. 5

*) Zugehörige Skizzen und Text auf S. 1602/03

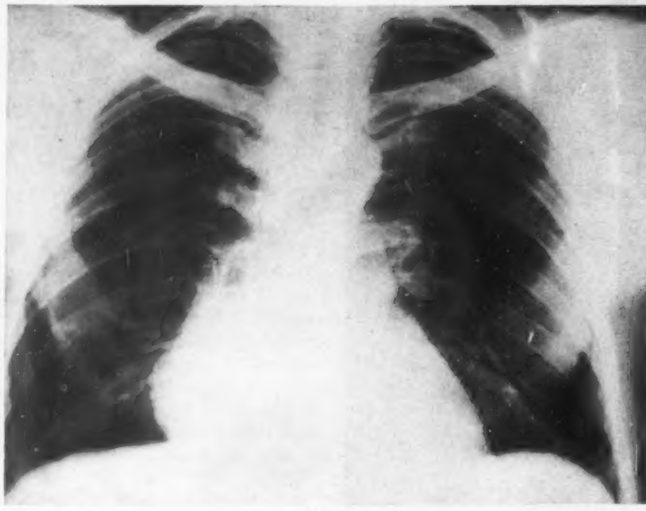


Abb. 6

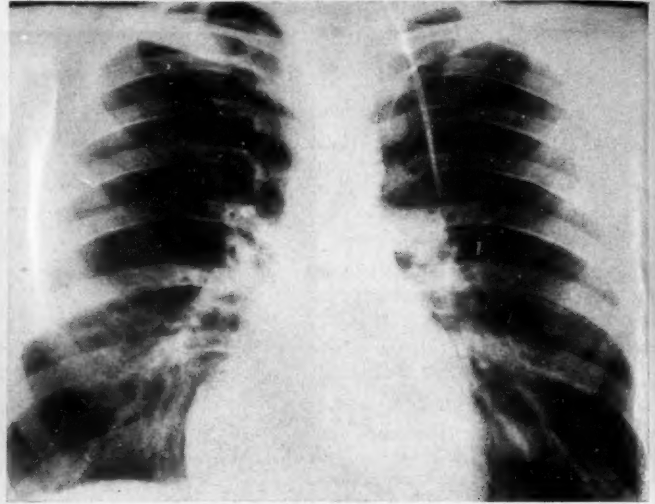


Abb. 7

E. Asang, H. Mittelmeier, Stenosierende u. obliterierende Gefäßerkrankg. innerer Organe

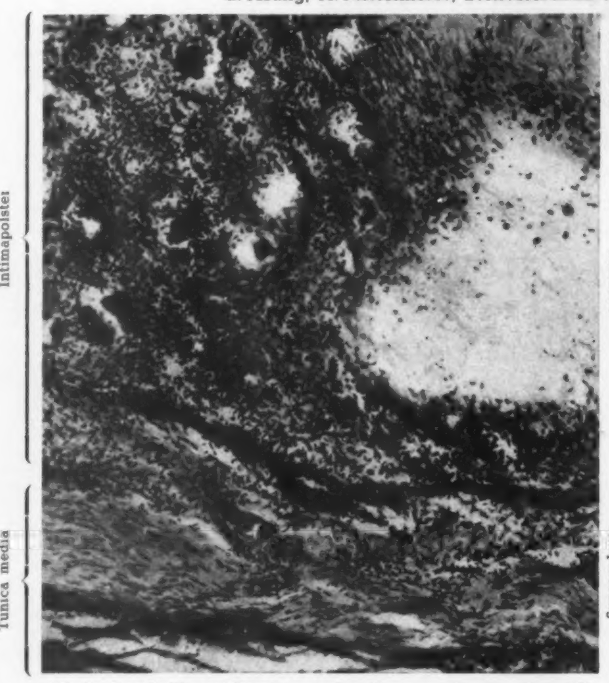


Abb. 1: Ausschnittvergrößerung aus der A. coronaria sin. eines 23j. Mannes (Hämatoxylin-Eosin)

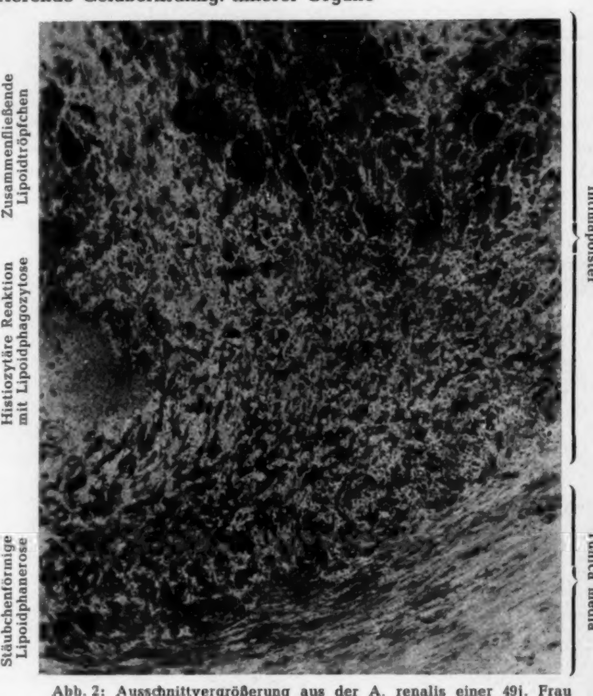


Abb. 2: Ausschnittvergrößerung aus der A. renalis einer 49j. Frau (Sudan-Hämatoxylin)

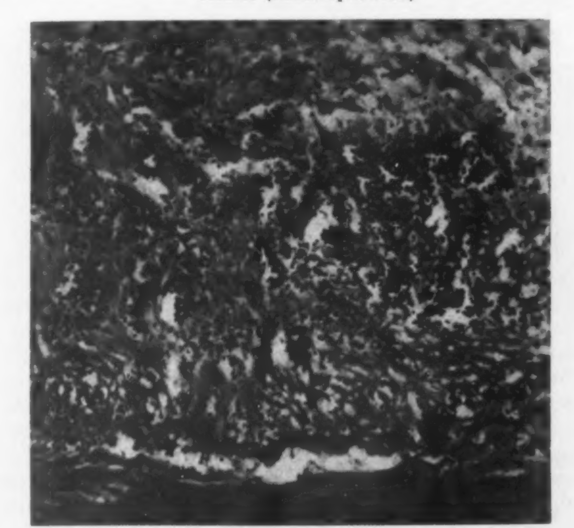


Abb. 3: Heftige Entzündungsreaktion in der A. mesenterica cran. einer 74j. Frau

H. W. Pia, Einwirkungen der Hirndrucksteigerung auf den Hirnstamm



Abb. 5: Erhebliche Vergr. der gleichseitigen Mittelhirnhälfte mit multiplen Blutungen bei einem Tumor li. parieto-okzipital. Druckfurche in der gleichseitigen Kleinhirnhälfte

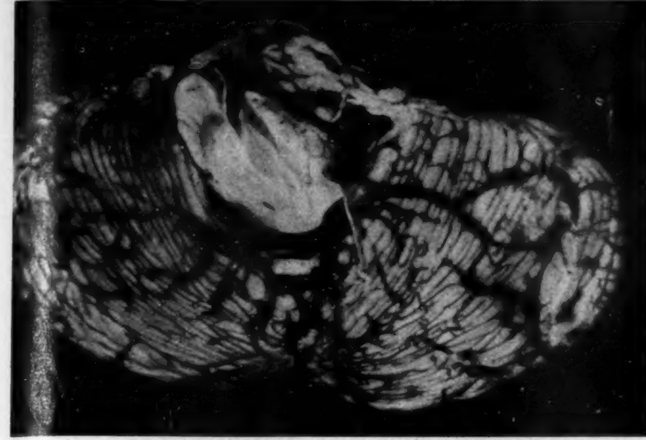


Abb. 6: Kompression und Deformierung der gleichseitigen Mittelhirnhälfte infolge Zisternentamponade bei einem Tumor des Keilbeinflügels. Siehe entsprechende Verlagerung der A. cerebelli sup.

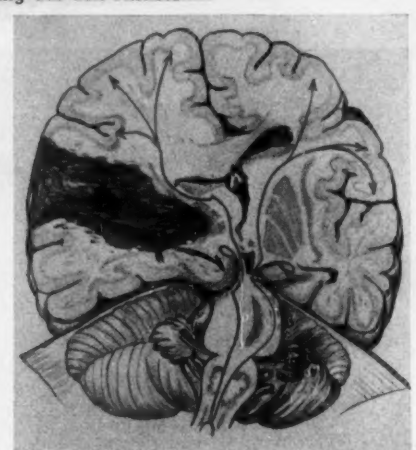


Abb. 7: Schematische Darstellung der doppelseitigen Pyramidenbahnschädigung, der gleichseitigen durch die Zisternenhernie, der gegenseitigen durch Einschneiden des freien Tentoriumrandes

E. Albert, Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose

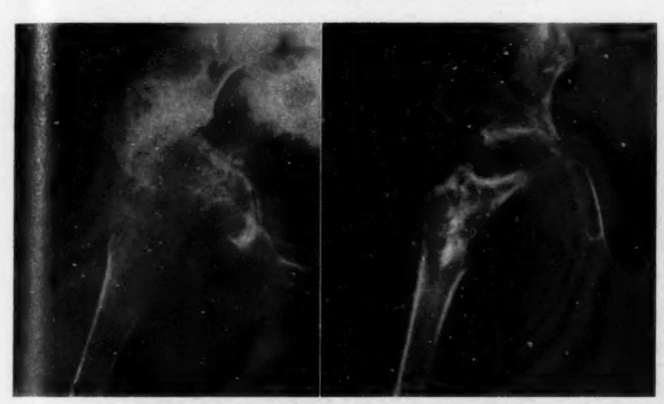


Abb. 1: Weitgehende Destruktion des Hüftgelenkes mit großem, zur Perforation neigendem Senkungsabszeß. Weitgehende Besserung der Knochenstruktur und Teilregeneration des Schenkelhalses 10 Monate nach operativer Ausräumung. Bewegliches Gelenk

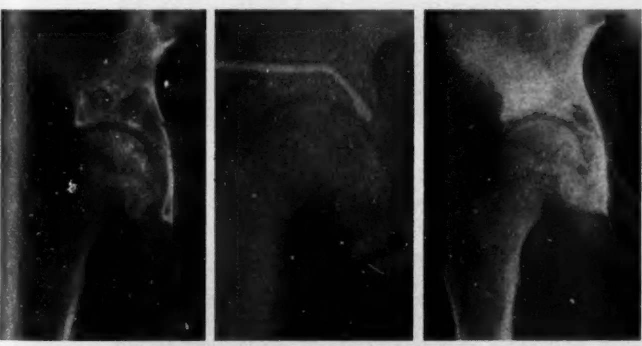


Abb. 3: Pfannendachherd, operativ ausgeräumt mit Ausfüllung der Höhle mit Spongiosa. 4 Monate nach der Operation, belastungsfähiges bewegliches Hüftgelenk und normale Blutsenkung



Abb. 2: Kniegelenks-Tbk. mit Knochenherden. 6 Mon. nach der Synovektomie, belastungsfähiges reizloses Kniegelenk mit einem Bewegungsausmaß von 180/80° u. teilweiser knöcherner Ausfüllung des ausgeräumten Entzündungsherdes an der Tibiagelenkfläche



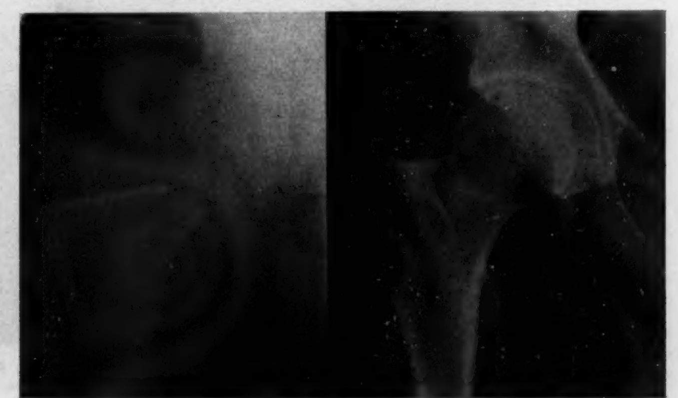


Abb. 4: Tbk.-Herd im Schenkelhals. Ausräumung durch den Schenkelhals ohne Eröffnung des Gelenkes, Ausfüllung der Höhle mit Spongiosa. 4 Monate nach der Operation



Abb. 5: Iliosakral-Tbk. mit Senkungsabszeß. Ausräumung und Ausfüllung der Höhle mit Spongiosa, die nach 4 Monaten gut eingeheilt ist

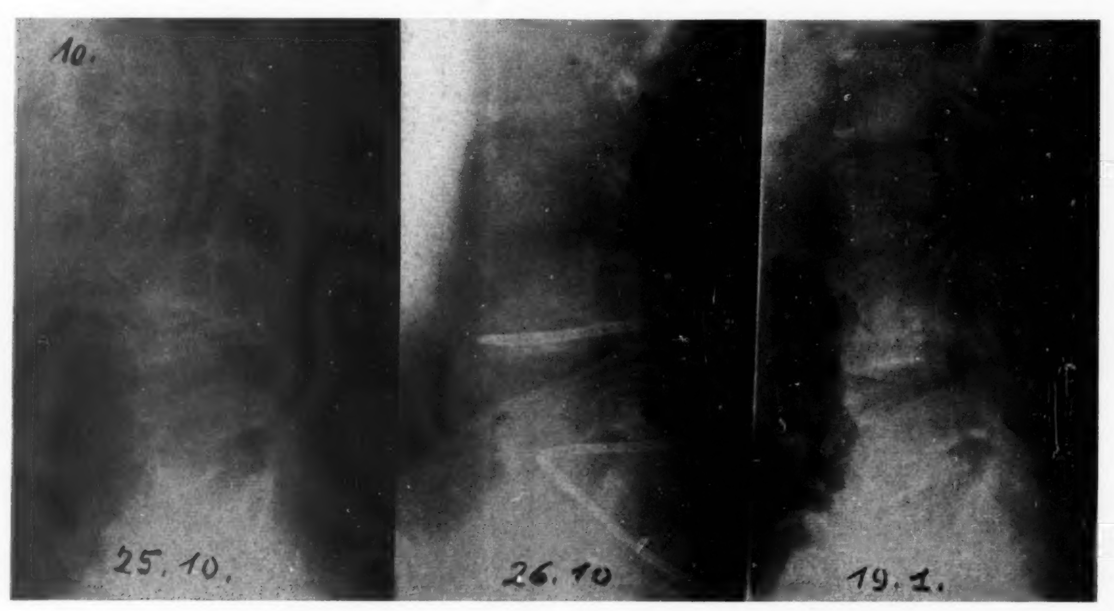


Abb. 6

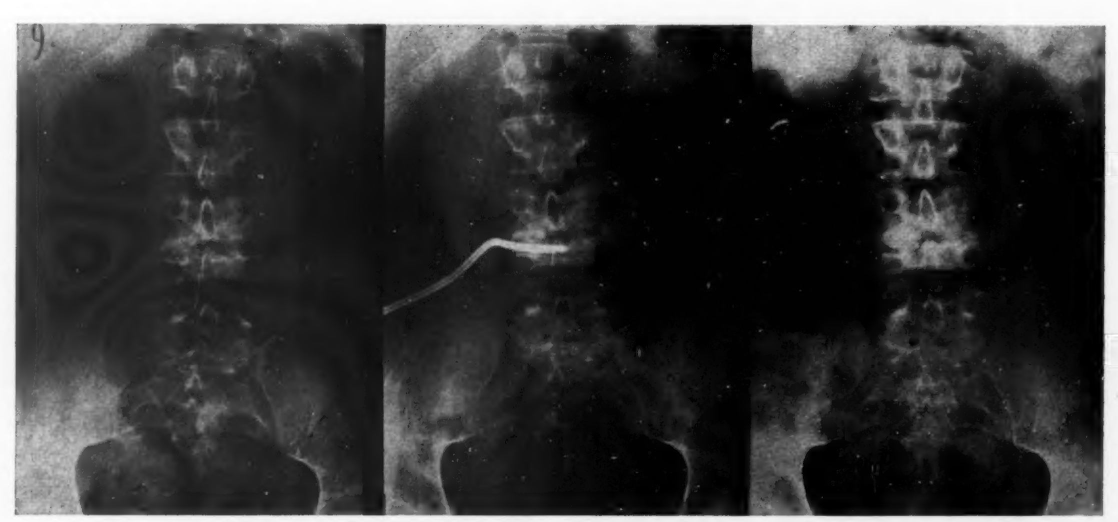


Abb. 6 u. 7: Spondylitis der LWS mit zur Perforation drohendem Senkungsabszeß und Sequester. 3 Monate nach der operativen Ausräumung, kein Abszeßschatten, beginnende Blockwirbelbildung

Ende des Jahres 1955 Aufnahme in einem norddeutschen Krankenhaus. Hier wird eine Therapie mit Prednison eingeleitet. Der Patient erhält über 6 Wochen tägl. 4 bis 6 Tabletten à 5 mg. Danach subjektiv gutes Allgemeinbefinden, die Gelenkveränderungen bilden sich zurück, die Gelenke werden beweglicher. Er wird mit der Weisung entlassen, täglich eine Erhaltungsdosis von 2 Tabletten à 5 mg eines Prednisonmedikamentes zu nehmen. Der Hausarzt erhält von dem Krankenhaus die Anweisung, in „gewissen Abständen" ACTH zu spritzen, und der Patient bekommt insgesamt 2 ACTH-Injektionen innerhalb von 6 Wochen nach der Krankenhausentlassung. Plötzlich, sozusagen über Nacht, Ende Dezember 1955 wieder äußerst starke Schmerzen in allen Gelenken, Schwellung aller Gelenke, schwerste Schlaflosigkeit, Schweißausbrüche, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, allgemeine Hinfälligkeit, Müdigkeit, sehr starke Schwäche, Apathie. Die Gelenke waren z. T. nicht mehr beweglich, es kam zu Suizidideen, der Patient war weinerlich-depressiv, erhöhte Temperaturen waren zu messen. Dieses schwere, auch bei der Aufnahme im hiesigen Krankenhaus noch deutliche Krankheitsbild trat unmittelbar nach abruptem Absetzen der Hormonmedikation auf. Abgesehen von schmerzhafter, mit Rötung einhergehender Schwellung nahezu aller Gelenke standen eine Hypotonie, eine hochgradige allgemeine Schwäche, Adynamie, sowie gastrointestinale Störungen im Vordergrund des klinischen Symptomenbildes.

Diskussion

Nach 12 Wochen dauernder Behandlung mit Prednison erkrankte der 50j. Patient unmittelbar nach abruptem Absetzen des Präparates lebensbedrohlich unter den Zeichen einer **Nebenniereninsuffizienz.** Der Krankheitsverlauf stellt ein eindrucksvolles Beispiel für die Gefahren einer längerdauernden Cortisontherapie ohne ausreichende Substitution mit ACTH zum Zeitpunkt der beabsichtigten Beendigung der Medikation dar. Wenn die exogene Hormonzufuhr plötzlich nach langer Darreichung unterbrochen wird, ohne daß die durch die Hormontherapie „verwöhnten" eigenen hormonellen Organe durch entsprechende Reize zur Wiederaufnahme einer ausreichenden Hormoneigenproduktion angeregt worden sind, kann es zu einem völligen Versagen der Nebennierenfunktion und damit zu lebensbedrohlichen Zustandsbildern kommen. Nebennierenrindenhormone dürfen daher nicht abrupt abgesetzt werden, sondern sollten durch eine abschließende Serie von ACTH-Gaben abgelöst werden, um dem gefährlichen sekundären Hypokortikoidismus vorzubeugen. Zu einem sogenannten funktionellen Addisonismus kann es ferner kommen, wenn bei einem unter Steroiddauertherapie stehenden Patienten aus vitaler Indikation ein operativer Eingriff durchgeführt werden muß oder wenn nach anderen akuten unvorhergesehenen Ereignissen („Aggressionen") plötzlich der Kortikosteroidhormonbedarf des menschlichen Körpers steigt. Die therapeutisch in der Eigenfunktion gehemmte Nebenniere ist in solchen Fällen nicht mehr in der Lage, dem erhöhten Hormonbedarf nachzukommen. Bei allen zusätzlichen Belastungen (Operationen, Infekten, sonstigen Aggressionen) muß daher die Dosierung von Nebennierenrindenhormonpräparaten sorgfältig einem evtl. gesteigerten Bedarf angepaßt werden, um krisenartige Zusammenbrüche zu vermeiden.

Während der eben genannte Fall im wesentlichen durch das Auftreten eines sekundären Hypokortikoidismus nach Absetzen der Hormontherapie gekennzeichnet war, entwickelten sich bei den im folgenden beschriebenen Fällen deutliche Cushing-ähnliche Symptome unter der Behandlung.

3. Patientin G. v. L., geb.: 27. März 1884, Aufnahme-Nr. 5771/55.

Familienanamnese ohne Besonderheiten. Eigene Anamnese: Kinderkrankheiten, 1923 Gebärmutterexstirpation, 1939 bis 1945 mehrfach Gallenkoliken, März 1955 erstmalig Beschwerden im Sinne einer primär-chronischen Polyarthritis. Nachdem sowohl hausärztliche als auch Kurbehandlung keinen wesentlichen Erfolg zeitigten, wurde die Patientin Ende des Jahres 1955 ins hiesige Krankenhaus eingewiesen. Die 71jährige Frau in reduziertem Allgemeinzustand und Ernährungszustand bot bei der Aufnahme das klassische Bild einer primär-chronischen Polyarthritis. Außerdem waren Zeichen einer mäßigen Altersinsuffizienz des Herzens nachweisbar. Übliche antirheumatische Therapie brachte keine Besserung. Es wurde daher eine Prednisonbehandlung eingeleitet. Die Patientin sprach gut auf die Medikation an. Entlassung nach Hause mit einer Erhaltungsdosis von 2 Tabletten à 5 mg eines Prednisonpräparates und dem ausdrücklichen Hinweis auf die Notwendigkeit hausärztlicher Überwachung und häufiger Kontrolluntersuchungen. Nach Ablauf von etwa 8 Wochen kam Frau v. L., nachdem sie in der letzten Zeit eine erhöhte Anfälligkeit gegen Infekte und ein Dickerwerden des Gesichtes und der Hüftgegend bemerkt hatte, wieder zur Aufnahme. Die Gelenkbeschwerden waren erträglich. Sie hatte aber ohne konsequente ärztliche Überwachung die Prednisondosis beliebig erhöht. Abgesehen von der schon beschriebenen Fettgewebsvermehrung an den Nates und im Gesicht hatte sich letzteres rot-bläulich verfärbt. Staub-Traugott pathologisch, im Blutzuckertagesprofil leicht erhöhte Tageswerte, keine nachweisbaren Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes. Das absolute Gewicht war gegenüber der letzten Behandlung um 3 kg abgefallen.

4. Patient P. M., geb.: 20. September 1944, Aufnahme-Nr. 5638/55.

Familienanamnese ohne Besonderheiten. Eigene Anamnese: Bereits 1950 wurde der 11j. Junge wegen eines Gelenkrheumatismus mit Herzbeteiligung stationär behandelt. Anfang 1956 Aufnahme im hiesigen Krankenhaus mit dem Bilde einer rekurrierenden Endokarditis bei bereits bestehendem Mitral-Aortenvitium und einem erneuten polyarthritischen Schub. Die Erfolglosigkeit der bisherigen Medikation und die Schwere des Krankheitsbildes ließen die Einleitung einer Prednisonbehandlung gerechtfertigt erscheinen. Der Junge bekam insgesamt 710 mg. Promptes Ansprechen. Nach insgesamt 4wöchiger Prednisonbehandlung stellten sich aber auch hier Zeichen einer endokrinen Dysfunktion mit Schwellung des Gesichtes und Fettansatz im Nacken ohne subjektive Gewichtszunahme ein. Nach Ausklingen der Prednisonwirkung bildeten sich die dem Morbus Cushing ähnlichen Symptome wieder zurück. Das rheumatische Fieber war abgeklungen und zeigte keine Rezidivneigung.

5. Patientin G. T., geb.: 13. Dezember 1936, Aufnahme-Nr. 7460/56.

Familienanamnese ohne Besonderheiten, eigene Anamnese: Masern, mit 7 Jahren akuter Gelenkrheumatismus nach Scharlach, 6 Wochen Krankenhausbehandlung. 1954 rheumatisches Rezidiv. März 1956 Einweisung in unser Krankenhaus wegen erneut akut aufgetretener Gelenkerscheinungen. Es wurde mit einer Prednisondosis von 15 bis 20 mg über insgesamt 64 Tage behandelt. Der Versuch einer Erniedrigung der Prednisondosis unter 15 mg scheiterte, da dann die entzündlichen Gelenkveränderungen wieder aufflackerten. Nach 64tägiger Behandlung kam es zu einer leichten Wasserretentionsneigung, und am 100. Behandlungstag entwickelten sich deutliche Striae an beiden Hüften, im Bereich der linken Kniescheibe und später auch an beiden Oberschenkeln. Es kam zu einer erheblichen Fettansammlung im Bereiche der Nates sowie der Oberschenkel. Der am 106. Behandlungstage durchgeführte Staub-Traugott fiel im Gegensatz zu dem früher normalen Verlauf deutlich positiv aus. Die 17-Ketosteroide erschienen stark erniedrigt als Ausdruck einer Nebennierenrindeninsuffizienz. Daher Beginn mit einer ACTH-Stimulierung. Ein Versuch, die Prednisondosis durch Decortisal zu ersetzen, mißlang. Zur Bekämpfung des rheumatischen Fiebers mußte, da jegliche andersartige Therapie versagte, täglich eine Dosis von 10 bis 15 mg Prednison weitergegeben werden, um ein Rezidiv zu verhindern. Die oben genannten Hautveränderungen nahmen unter dieser Medikation, besonders an beiden Hüften, jetzt noch deutlichere Ausmaße an, das Auftreten eines Cushing-oiden Bildes mit Striae und einer gewissen Flüssigkeitsretention sowie Fettansammlung war deutlich.

Diskussion

Es handelte sich in allen 3 Fällen um einen sogenannten Hyperkortikoidismus infolge eines Überangebotes von Prednison mit Entstehung eines **Cushing-ähnlichen Symptomenbildes.** Es ist wichtig, bei der Verwendung von Cortison und seinen Derivaten auf diese Nebenwirkungen zu achten. Ein Überangebot von Cortison kann zum Auftreten eines Vollmondgesichtes, Akne, Hirsutismus und zu weiteren Cushing-ähnlichen Zeichen führen. Es ist in diesen Fällen angezeigt, die Steroidtherapie abzusetzen oder zu verringern, um keine irreversiblen Schädigungen zu setzen. Nur in wirklich streng indizierten Ausnahmefällen, d. h. wenn jegliche andersartige therapeutische Möglichkeiten erschöpft sind, erscheint es gestattet, die Hormontherapie trotz der obengenannten unerwünschten Nebenerscheinungen weiterzuführen. Man muß sich dann aber auch der Gefahr der Schädigungsmöglichkeiten voll bewußt sein. Eine irreversible Cortisonschädigung gleicher Genese stellt folgender Fall dar, bei dem es unter Cortison zu einer schweren Cushing-oiden Wirbelsäulenosteoporose kam.

6. Patientin G. B., geb.: 2. August 1932, Aufnahme-Nr. 6634/55.

Es handelte sich um eine 20j. Patientin, die erstmalig 1951 mit den Zeichen einer pluriglandulären Insuffizienz zu uns zur Aufnahme kam, und bei der sich im Laufe des Jahres 1952 nach einer eingehenden neurologischen Untersuchung in unserem Krankenhause und in einer Hamburger Universitätsklinik ein Zwischenhirntumor herausstellte. Die Patientin wurde danach operativ in Stockholm behandelt. Hier wurde die Diagnose Zwischenhirntumor bestätigt. Leider war aber der Tumor (Spongioblastom) inoperabel. Auf eine eingehende Beschreibung des klinischen Befundes an dieser Stelle wird aus Raummangel verzichtet. Erwähnenswert erscheint uns der Fall hier deshalb, weil auf Vorschlag des Endokrinologen Dozent Dr. Luft, Stockholm, die Patientin über viele Monate wegen der Symptome einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz mit Cortison behandelt wurde. Insgesamt bekam die Patientin in der Zeit von November 1953 bis April 1954 4,125 g Cortison. Anfang Mai 1954 klagte Fräulein B. plötzlich über starke Rücken- und Kreuzschmerzen, die mittlere und untere Brustwirbelsäule war stark druck- und klopfempfindlich geworden, und es entwickelte sich in kürzester Zeit ein Gibbus im Bereiche der Brustwirbelsäule. Die daraufhin durchgeführte Röntgenuntersuchung der BWS. und LWS. und des Beckens ergab eine hochgradige Osteoporose mit zahlreichen Einbrüchen der Wirbeldeckplatten mit keilförmigem Zusammenbruch eines Brustwirbels.

Diskussion

Durch infolge eines Zwischenhirntumors entstandene sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz war es in diesem Falle notwendig geworden, über längere Zeit Cortison peroral zu geben. Unter dieser Therapie entwickelte sich das klinische Bild einer ausgedehnten **Osteoporose** mit erheblicher Demineralisation im Bereiche des Skelettsystems, die schließlich zu Spontanfrakturen der Wirbelkörper führte. Trotz gesteigerter Kalziumzufuhr und Anwendung von Östrogen- und Androgenpräparaten war die Entwicklung der osteoporotischen Störung nicht aufzuhalten, da die eiweißhaltige Knochenmatrix durch den N-katabolen Einfluß des Cortisons schweren Schaden erlitten hatte.

7. Patientin K. B., geb.: 11. August 1903, Aufnahme-Nr. 3554/55.

Frau B. befindet sich seit Ende 1955 bei uns in Behandlung wegen einer primär-chronischen Polyarthritis. Nachdem sie erfolgreich stationär mit Prednison behandelt worden war, wurde sie mit einer Erhaltungsdosis von 2 Tabletten à 5 mg des Präparates nach Hause entlassen und von uns weiter ambulant beobachtet. Aus kosmetischen Gründen ließ sie sich ohne unser Wissen einige Warzen an den Händen entfernen. Die Wunden heilten aber nicht primär. Es kam — wie zu erwarten — zu einer langwierigen Sekundärheilung. Die rheumatischen Beschwerden sistierten weiterhin.

Diskussion

Die therapeutisch beabsichtigte entzündungshemmende Wirkung des Cortisons tritt auch in einer **verzögerten Wundheilung** zutage als Folge einer Drosselung der mesenchymalen Reaktionsfähigkeit. Naturgemäß setzt eine höher dosierte Kortikoidtherapie auch die Infektionsresistenz des Organismus herab, so daß ruhende Erregerherde aktiviert werden können und gefährliche Generalisierungen nicht ausgeschlossen sind.

Einen solchen Fall, bei dem die Prednisonmedikation zu einer Aktivierung latenter Erregerherde und zu dem Bilde einer florierenden Sepsis geführt hat, schildern wir im folgenden:

8. Patientin H. R., geb.: 20. Februar 1890, Aufname-Nr. 1424/56.

Familienanamnese keine Besonderheiten. Eigene Anamnese: Diphtherie, Unterarmbruch links, Ulcus duodeni. 1952 erstmalig Zeichen einer primär-chronischen Polyarthritis. 1955 Uterusexstirpation, Thrombose linkes Bein, Blasenentzündung. 1956 Behandlung einer schweren Kolizystitis. Anfang 1956 sucht die Patientin wegen erneut auftretender Gelenkbeschwerden ein Rheumabad auf, wo eine Dauertherapie mit Prednison eingeleitet wurde. Im Mai 1956 erfolgte Einweisung zu uns wegen unklarer rezidivierender septischer Temperaturen. Die klinische und röntgenologische Durchuntersuchung ergibt bei der 66j. Patientin außer dem Bild des Gelenkrheumatismus eine chronische Cholezystitis sowie ein Blasendivertikel mit starker chronischer Zystitis. Es handelte sich um eine durch Prednison provozierte Kolisepsis, als deren Herd Gallenblase oder entzündliches Blasendivertikel anzusehen waren. Nach Absetzen des Prednisons konnte das septische Bild durch entsprechende lokale und antibiotische Behandlung beherrscht werden.

Diskussion

Es handelte sich bei der Patientin um eine **generalisierte septische Koliinfektion** unter Prednisonmedikation infolge Schwächung des Abwehrsystems gegenüber bakteriellen Infektionen. Als Herd kam eine chronische Cholezystopathie oder eine von einem Blasendivertikel ausgehende chronische Entzündung der Blase in Frage. Das septische Krankheitsbild konnte nach Absetzen von Prednison unter entsprechender Therapie mit Antibiotizis beherrscht werden. Interkurrent auftretende Infektionen verlaufen unter Kortikoidtherapie häufig anfangs symptomlos oder symptomarm und bieten bei der Diagnose vielfach Schwierigkeiten. Die Patienten müssen daher ständig sorgfältig überwacht werden.

9. Patient H. L., geb.: 29. Oktober 1897, Aufnahme-Nr. 593/56.

In der Familienanamnese keine Besonderheiten, insbesondere kein Anhalt für Tuberkulose. Kommt mit Temperatur, Kopfschmerzen, allgemeiner Hinfälligkeit und auffallender Gesichtsblässe zur Aufnahme. Es handelte sich um das klinische Bild einer Panmyelophthise. Da alle therapeutischen Maßnahmen keinen Erfolg zeitigten, wird eine über 31 Tage währende Prednisonbehandlung durchgeführt. Der Patient bekommt 540 mg Prednison. Mitte März 1956 Entlassung in hausärztliche Betreuung. Zufriedenstellende Besserung. Bei einer Lungenkontrollaufnahme sowohl am 10. Jan. 1956 als auch bei Abschluß der Behandlung fanden sich keine besonderen patholog. Lungenveränderungen. Auf beiden Aufnahmen gelangen lediglich alte inaktive Herdschatten im rechten Spitzenfeld zur Darstellung. Etwa 4 Wochen nach der Entlassung, Mitte April 1956, erfolgte die Neuaufnahme erneut in schwerstkrankem Zustand. Wiederum sind die Zeichen einer Panmyelophthise objektivierbar. Die jetzige Röntgenkontrolle der Thoraxorgane läßt nun das klassische Bild einer floriden Miliartuberkulose erkennen. Der Patient kommt kurzfristig ad exitum. Die Sektion bestätigte den klinisch erhobenen Befund.

Diskussion

Dieser hier dargestellte Krankheitsfall ist insofern von besonderer Bedeutung für die möglichen Komplikationen einer Cortisonbehandlung, als einerseits das Prednison nach Versagen aller anderen Therapeutika das letzte therapeutische Mittel blieb, andererseits aber durch seine Verabfolgung eine **Lungentuberkulose aktiviert** und damit der tödliche Ausgang beschleunigt wurde. Der Wirkungsmechanismus der Steroidhormone birgt die große Gefahr einer Exazerbation klinisch inaktiv erscheinender Lungenherde in sich, und es sollte daher eigentlich jeder röntgenologisch nachweisbare Rest einer ehemals floriden Tuberkulose zu äußerster Vorsicht mahnen. Es wird natürlich bei vitaler Indikation eine solche Reaktivierung in Kauf genommen werden müssen. Es sei in diesem Zusammenhang auch auf die unter Fall 11 vermerkte Entstehung einer floriden Lungentuberkulose unter Prednison aufmerksam gemacht.

10. Patientin E. N., geb.: 4. Februar 1921, Aufnahme-Nr. 6990/55.

Familienanamnese keine Besonderheiten. Eigene Anamnese: 2mal eine Fehlgeburt. 1947 doppelseitige Adnexitis. 1952 erstmalig rheumatisches Fieber. 1953 Unterleibsoperation. Die Aufnahme bei uns erfolgte wegen seit 1 Jahr rezidivierender unklarer Temperaturen. Die mannigfaltigen Klagen über starke Kopfschmerzen, Gelenkbeschwerden, Hautveränderungen, Inappetenz und Absterben der Finger erweckten den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer beginnenden Sklerodermie. Bei Versagen aller therapeutischen Versuche entschlossen wir uns zu einer Hydrocortisonbehandlung per os. Insgesamt erhielt die Patientin innerhalb von 7 Monaten 2,180 g Hydrocortison. Gute Besserung des Allgemeinbefindens und der Beschwerden. Nach Ablauf der 7 Monate kam es aber zu zunehmender Schlaflosigkeit, unerträglichen Kopfschmerzen, zunehmender Schwäche. Klagen über Weißverfärben der Finger wurden geäußert, und stärkere Gelenkbeschwerden traten wieder auf. Neu hinzugekommen und nachzuweisen war jetzt zusätzlich zu dem obengenannten Symptomenkomplex eine ausgesprochene Ödembildung im Gesicht. Befundmäßig ergab sich keine Änderung an den großen Organsystemen gegenüber der Erstuntersuchung. Auffallend war nur außer dem schon beschriebenen „gedunsenen" Gesicht eine Blutdrucksteigerung von 220/140. Bei früheren Untersuchungen war der RR. mit 120/80 immer normal gewesen. Außerdem zeigte sich jetzt in einem Kontroll-Ekg. eine ausgesprochene QT-Verlängerung bei sonst normalem Erregungsablauf.

Diskussion

Ohne auf die gerade in diesem Fall recht schwierigen differentialdiagnostischen Erörterungen einzugehen, war es hier nach 6monatiger Steroidbehandlung zu einer **Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes** gekommen, die ihre Erklärung in einer **negativen Kaliumbilanz** findet. Nach anfänglicher Kochsalz- und Wasserretention mit Gewichtszunahme, Ödembildung und vermindertem Harnvolumen können außer den Kaliumverlusten unter der Hormontherapie ebenfalls die Phosphat- und Kalziumausscheidungen zunehmen. Im Rahmen dieses komplexen Bildes kann es zu einem hypokaliämischen Syndrom mit einer allgemeinen Muskel- und Myokardschwäche, Ekg.-Veränderungen, Nervosität und Psychosen kommen. Zu diesem Zeitpunkt fälschlicherweise gegebene Diuretika intensivieren das Krankheitsbild, da es mit der Ödemausschwemmung zu erneuten Kaliumverlusten kommt. Man muß also offenbar auch bei den angeblich nicht mit Nebenwirkungen behafteten weiteren Entwicklungsstufen des Cortisons doch immer sein Augenmerk auf diese Komplikationsmöglichkeiten richten. Unter Kaliumchloridtherapie trat eine allmähliche Normalisierung der Stoffwechselsituation ein.

Eine besonders eindrucksvolle Komplikation ist die Entwicklung eines sogenannten Steroiddiabetes bei latenter Diabetesdisposition, wie sie uns in den folgenden 3 Krankheitsfällen begegnete.

11. Patient K. S., geb.: 6. Oktober 1895, Aufnahme-Nr. 6310/55.

Die Familienanamnese ergibt keine Besonderheiten, inbesondere keinen Anhalt für Stoffwechselerkrankungen. Eigene Anamnese: Seit 1935 primär-chronischer Gelenkrheumatismus, steht deswegen laufend in ärztlicher Behandlung, 1935 erstmalig leichte Urinzuckerausscheidung. Es wurden lediglich diätetische Maßnahmen eingeleitet. Anfang 1956 Aufnahme in einem norddeutschen Rheumabad wegen der primär-chronischen Polyarthritis. Wird hier mit Prednison behandelt. Februar 1956 Einweisung in unser Krankenhaus wegen eines unklaren abdominellen Bildes. Bei der stationären Aufnahmeuntersuchung wies unter anderem eine Blutzuckererhöhung, starke Zuckerausscheidung im Urin und positiver Azetonbefund auf das Bestehen einer Pseudoperitonitis diabetica bei dekompensierter diabetischer Stoffwechsellage hin. Leider hatte sich bei diesem Patienten außerdem noch eine exsudative Lungentuberkulose mit einer großkavernösen linksseitigen Einschmelzung entwickelt.

12. Patientin A. R. H., geb.: 1. Juni 1924, Aufnahme-Nr. 4880/55.

Bei der Ersterhebung der Familienanamnese werden keine Besonderheiten herausgestellt. Bei späterer gezielter Exploration gibt die Patientin an, daß ihre Großmutter mütterlicherseits an einem Diabetes verstorben sei. Seit 1948 primär-chronische Polyarthritis. 1954 Autounfall. Während der chirurgischen Behandlung in unserem Hause erneut auftretende Gelenkbeschwerden, die zusätzlich eine antirheumatische Therapie rechtfertigen. Nach der Entlassung kam es im August 1955 zu einem rheumatischen Rezidiv, das nunmehr mit Prednison behandelt wurde. Nach 8wöchiger Hormontherapie bemerkte die Patientin ein stärkeres Durstgefühl, sie mußte vermehrt Wasser lassen, fühlte sich recht elend und hatte kurzfristig leichte Knöchelödeme. Bei erneuter stationärer Aufnahme ergaben sich Blutzuckerwerte, die um 300 mg% lagen, im Urin Zuckerausscheidung bis zu 10 g. Sie klagte über Brennen und Juckreiz im Bereich der Genitalien, stärkere Gewichtszunahme, auffällig starken Appetit und Herzklopfen. Prednison wurde abgesetzt, Patientin diätetisch eingestellt und zusätzlich mit einem peroralen Antidiabetikum behandelt. Nach Fortlassen des Hormons kam es zu einer vorübergehenden Adynamie, und die rheumatischen Beschwerden flackerten wieder auf.

13. Patient W. K., geb.: 23. Juli 1922, Aufnahme-Nr. 6639/55.

In der Familien- und eigenen Anamnese kein Anhalt für diabetische Stoffwechselstörungen. Im Jahre 1944 Splenektomie wegen eines hämolytischen Ikterus. Anfang 1956 stationäre Aufnahme wegen eines eigenartigen salizylrefraktären Rheumatoids, das schließlich als Infektrheumatoid bei Cholangitis gedeutet wurde. Wegen der völligen Therapieresistenz der sehr quälenden Gelenkschmerzen entschlossen wir uns schließlich unter Antibiotikaschutz zu einer Prednisontherapie. 13 Tage nach Beginn dieser Therapie, nachdem der Patient insgesamt 275 mg Prednison erhalten hatte, klagte er bereits über starkes Durstgefühl, Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Harndrang und Schlaflosigkeit. Die sonst normalen Blutzuckerwerte waren jetzt insgesamt erhöht (um 300 mg%), im Urin Zuckerausscheidung bis zu 15 g pro die. Auch in diesem Falle wurde das Hormonpräparat abgesetzt, diätetische Maßnahmen eingeleitet, Nadisan gegeben, und innerhalb von weiteren 16 Tagen konnte die Entgleisung der diabetischen Stoffwechsellage behoben werden. Auch im Verlaufe der weiteren stationären Beobachtung stellten sich ohne strenge Diät und nach Absetzen des Nadisans keine erneuten Zeichen des offenbar inzwischen behobenen Steroiddiabetes mehr ein.

Diskussion

Die im vorstehenden beschriebenen 3 Fälle, bei denen es zu dem vorübergehenden Bilde eines **Steroiddiabetes** bzw. zur Manifestation einer bis dahin latenten diabetischen Stoffwechselstörung gekommen war, sind einmal wegen dieser Tatsachen an sich eindrucksvoll, zum anderen sollte hieraus die Lehre gezogen werden, wie wichtig die subtile Erhebung der Vorgeschichte ist. Wir führen darüber hinaus vor einer beabsichtigten Cortisontherapie in jedem Falle eine Überprüfung des Kohlehydratstoffwechsels in Form einer Traubenzucker- oder Weißbrotbelastung durch.

Schlußbetrachtungen

Beobachtungen, wie wir sie im vorstehenden mitteilen konnten, sind sicher keine Seltenheit, werden aber aus naheliegenden Gründen meist nicht veröffentlicht. Ihre Mitteilung ist aber unerläßlich, denn die Therapie mit Nebennierenrindenhormonen wird in immer größerem Umfang auch ambulant durchgeführt. Da die Beobachtung ambulanter Patienten schwieriger ist als in der Klinik, vergrößern sich die Gefahrenmomente, auf deren genaue Kenntnis kein verantwortungsvoller Therapeut verzichten kann. Wir verkennen keinesfalls die segensreichen Wirkungen der Kortikoidbehandlung bei vielen Krankheitsbildern. Über allem steht aber das „Primum nil nocere!", und es wäre bedauerlich, wenn eine brauchbare therapeutische Methode durch kritiklose Anwendung in Verruf geriete. Die Therapie mit Nebennierenrindensteroiden ist unseres Erachtens nur dann gerechtfertigt, wenn andere indifferentere Behandlungsmethoden versagt haben. Vor dem Therapiebeginn ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben, die sich besonders auf diabetische Belastungen (auch Familienanamnese), tuberkulöse Vorerkrankungen und etwaige latente Infektherde (Gallenblase, Harnwege, Nasennebenhöhlen usw.) erstrecken soll. Auch empfehlen sich Belastungsproben zur Überprüfung des Kohlehydratstoffwechsels. Bei längerdauernder Therapie mit Kortikosteroiden ist als optimale Erhaltungsdosis die kleinstmögliche Gabe anzustreben, die den vollen therapeutischen Effekt gewährleistet. Bei Rheumatikern scheint uns eine Kombinationstherapie mit kleinen Butazolidindosen (100 bis 200 mg pro die) von Vorteil zu sein, da sie eine gewisse Hormoneinsparung gestattet. Als sehr empfehlenswert hat sich uns auch die Kombination der allgemeinen Hormonbehandlung mit lokaler intraartikulärer Hydrokortisonanwendung besonders betroffener Gelenke erwiesen, da die allgemeinen Hormonnebenwirkungen bei intraartikulärer Verabfolgung selbst hoher Dosen ganz zurücktreten. Die ermittelte Erhaltungsdosis darf nicht schematisch beibehalten werden, wenn „Aggressionen" eine Erhöhung des Kortikosteroidbedarfs erfordern. Eine individuell angepaßte Erhöhung ist unter diesen Umständen wichtig. Andererseits muß die Hormongabe herabgesetzt oder ganz ausgesetzt werden, wenn Komplikationen zu befürchten sind. Eine sehr sorgfältige fortlaufende Überwachung der Patienten ist daher unabdingbar, die sich besonders auf Anzeichen einer Zuckerstoffwechselstörung, Infektaktivierungen (einschließlich Tuberkulose), Mineralstoffwechselstörung und auf das Auftreten stärkerer Cushing-oider Symptome zu erstrecken hat. Auch ist auf Ulzera, schleichende abdominelle Prozesse (Perforationsperitonitis) und auf psychische Abartigkeiten zu achten. Ist ein Abbruch der Therapie vorgesehen, so vermeide man ein abruptes Vorgehen und schleiche sich mit einer abschließenden ACTH-Therapie langsam aus, um einer Gefährdung des Patienten durch einen sekundären Hypokortikoidismus vorzubeugen.

Bei jeder längerdauernden Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen verordnen wir eine eiweißreiche Kost mit reichlich Gemüse und Obst. Der kalorische Gehalt der Nahrung

sollte mäßig sein, um der Entwicklung einer pastösen Adipositas vorzubeugen. Strenger Kochsalzentzug ist nicht notwendig, wir bevorzugen aber eine kochsalzarme Kost und legen täglich 2 g KCl zu. Alle 14 Tage erhält der Patient 3 Tage lang 40 E. Depot-ACTH zusätzlich, alle 4 Wochen 1 Ampulle Primodian-Depot intramuskulär. Wird ein unter Hormondauerbehandlung stehender Patient in ambulante Behandlung entlassen, so wird er eindringlich auf die Wichtigkeit einer laufenden Kontrolle hingewiesen, die anfänglich alle 8 Tage, später alle 14 Tage angesetzt wird. Neben einer eingehenden Allgemeinuntersuchung werden Gewicht, Blutdruck, Urin- und notfalls Blutzucker, Blutsenkung und evtl. die Serumelektrolyte untersucht. Bei diesem Vorgehen konnten wir tiefgreifendere Schäden stets vermeiden und in immer größerem Umfang schwere, sonst nicht beeinflußbare chronische Polyarthritiker und Asthmatiker langfristig mit Nebennierenrindenhormonen erfolgreich behandeln.

DK 615.361.45 - 015.25

Schrifttum: Broglie, M.: Dtsch. med. Wschr. (1954), Nr. 19 u. 20. — Bunim, J. J., Pechet, M. M., Bollet, A. J.: J. Amer. Med. Ass. (1955). — Conn, J. W. u. Mitarb.: J. Labor. Clin. Med. (1948), S. 33. — Dencker, S. J., Schlaug, R. u. Silferskiöd, W. (Schweden): Nervenarzt (1954), H. 7. — Dordick, J. R. u. Gluck, E. J.: J. Amer. Med. Ass. (1955), 3, S. 166. — Fähndrich, H.: Zschr. Rheumaforsch. (1952), H. 1/2. — Fellinger, K. u. Schmid, J.: Med. Klin. (1953), 27, S. 949—954. — Fellinger, K. u. Schmid, J.: Med. Klin. (1953), Nr. 27. — Gamp, A. u. Gros, H.: Med. Klin. (1954), 47, S. 1878. — Gray, J. W. u. Merrick, E. Z.: J. Amer. Geriatr. Soc. (1955). — Gros, H.: Dtsch. med. Wschr. (1955), Nr. 33—34. — Hagedorn, H.: Medizinische (1955), Nr. 35. — Hench, Kendall u. Mitarb.: Praxis (1949) 35, S. 764 (Ref.). — Hench, Kendall u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. (1949), 37, S. 1119 (Ref.). — Ingle, D. J. u. Mitarb.: Endocrinology (1945), Nr. 37. — Knick, B. u. Tilling, W.: Ärztl. Wschr. (1955), H. 50. — Küchmeister, H., Weissbecker, L. u. Heinrich, K.: Klin. Wschr. (1955), H. 41/42. — Moeschlin, S.: Schweiz. med. Wschr. (1956), Nr. 4. — Sprague, R. G.: Amer. J. Med. (1951), H. 10, S. 567. — Thorn, G. W. u. Mitarb.: N. England J. Med. (1953), Nr. 248. — Tilling, W.: Ärztl. Wschr. (1955), H. 49. — Weissbecker, L.: E. Mercks J.ber. (1954/55). — Werder, v. J.: E. Mercks J.ber. (1954/55). — Wettstein, A.: Münch. med. Wschr. (1956), 17, S. 629.

Summary: Report is given on 13 cases revealed serious damage and side-effects after administration of prednisone and prednisolone. The reported cases concern the occurence of psychosis, development of acute insufficiency of the adrenal cortex, development of Cushingoids, delayed wound-healing with secondary infections, the flare-up of chronic inflammatory prozesses under cortisone treatment, disturbances of the water and electrolyte household, 3 cases of development of steroid-diabetes, and the occurrence of a fatal miliary tuberculosis under prednisone.

Résumé: 13 cas sont rapportés dans lesquels l'administration de Prednison resp. Prednisolon a été suivi d'accidents. Il s'agit d'une psychose, de manifestations d'insuffissance cortico-surrénale aiguë, 3 cas de syndrome Chushingoïde, de cicatrication retardée avec infection secondaire, de réactivation de processus inflammatoires chron. sous Cortisone, de troubles du métabolisme d'eau et d'electrolytes, 3 cas de naissance d'une diabète stéroïde ainsi que d'un cas de tuberculose miliaire mortelle sous Prednison.

Anschr. d. Verf.: Neumünster (Holst.), Friedrich-Ebert-Krankenhaus, inn. Abt.

Psychotherapie

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik für innere und Nervenkrankheiten Jena (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Kleinsorge*)

Psychische Einflüsse auf die Blutzuckerregulation

von Dr. med. *Walter Pohl*

Zusammenfassung: Nach historischen Hinweisen auf Auseinandersetzungen über hormonale und nervale Genese des Diabetes mellitus wird über klinische Beobachtungen und experimentelle (pharmakologische und in Hypnose durchgeführte) Untersuchungen über die Frage der Blutzuckerregulation berichtet. Neben der zentralen Stellung von Pankreas und Leber in der Blutzuckerregulation kann der Funktionszustand des vegetativen Nervensystems und der Großhirnrinde eine entscheidende Rolle auf die Höhe des Blutzuckerspiegels beim Gesunden und beim Diabetiker ausüben.

Nahezu gleichzeitig mit dem grundlegenden Experiment von Mehring und Minkowski (Pankreasexstirpation) lehnten die französischen Forscher Chaveau und Kaufmann die ausschließlich pankreasbedingte Genese des Diabetes mellitus (D. m.) mit der Begründung ab, daß der Kohlenhydratstoffwechsel der Leber stimulierend vom Nervensystem und hemmend vom Pankreas reguliert wird. Sowohl bei Reizung des Nervensystems als auch bei Ausfall der Pankreasfunktion kann ein D. m. entstehen. Vor mehr als 50 Jahren vertrat der bedeutende Physiologe Pflüger in scharfer Auseinandersetzung gegen Minkowski die Ansicht, daß die nach Pankreasentfernung eintretende Zuckerstoffwechselstörung vorwiegend neurogener Natur ist, wobei er im Pankreasdiabetes einen Faktor der Glykogenolyse unter Mitwirkung des ZNS sah. Wenn auch in den nächsten Jahrzehnten durch die wachsenden Forschungsergebnisse der Endokrinologie die alte Pflügersche These etwas in Vergessenheit geraten ist, so sprachen verschiedene Beobachtungen an Hirnverletzten und Enzephalitikern, die Untersuchungen von Veil und Sturm über die Bedeutung des Stammhirns und andere Untersuchungen sowie Beobachtungen über psychogene Hyperglykämien (z. B. Lommel, Essen u. a.) für die Möglichkeit einer nervalen Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Um die **Frage einer vegetativ-nervösen Beeinflussung des Blutzuckerspiegels** zu klären, wurden verschiedene Reiz- und Ausschaltungsversuche durchgeführt. Nitsch konnte durch Hydergin besonders bei vegetativ-„labilen" Diabetikern eine gewisse Nivellierung des Blutzucker-Tagesprofils beobachten, wobei bei einzelnen Patienten der Effekt durch Megaphen potenziert werden konnte. Kleinsorge und Hübner erbrachten experimentell den Beweis, daß Tetraäthylammoniumbromid (TEAB) und Pendiomid senkend auf den Blutzucker im nüchternen Zustand und nach Zuckerbelastung wirken sowie bei Diabetikern die Insulinwirkung verstärken können. In ähnlichen Untersuchungen stellte W. Müller gleichzeitig morphologisch nachweisbare Verschiebungen in der Alpha-Beta-Zellrelation nach Pendiomid und Kment analoge Ergebnisse nach Vagotomie und Sympathektomie fest.

Neuere anatomische Untersuchungen (Feyrter) ergaben, daß die Langerhansschen Inseln ein feines, reichlich entwickeltes Nervennetz aufweisen, das Kapillaren und Inselzellen umspinnt (Pensa). Weiter finden sich im interlobären Bindegewebe der Bauchspeicheldrüse im vegetativen Plexus nervosus pancreaticus neuro-insulinäre Komplexe im engeren Sinne; sie bestehen aus einer örtlichen Vergesellschaftung von eingelagerten Haufen von Inselgewebe im Nervengeflecht. Im Nervenplexus der Langerhansschen Inseln werden efferente Impulse an die Inselzellen abgegeben und afferente Impulse aus dem Inselgewebe aufgenommen. Dadurch war anatomisch der Beweis erbracht, daß die Funktion des Inselapparates auf das engste mit dem vegetativen Nervensystem in Verbindung steht.

Seit der Mitteilung vor fast 75 Jahren über den Fesselungsdiabetes bei Katzen und anderen Beobachtungen über emotionelle Hyperglykämien bei Tieren wurden mehrfach aus der Humanpathologie Beobachtungen über **psychisch bedingte Hyperglykämien** und Glykosurien beschrieben, z. B. bei Studenten nach Examina, nach aufregenden Fußballkämpfen, angeblich auch bei Ersatzleuten (Fiske und Cannon), gelegent-

lich auch bei Nervösen und andere Beobachtungen. Auch sollen Neurosekranke eine andersartige Zuckerbelastungskurve als Normale aufweisen (Polzien). Da eine Hyperglykämie oder Glykosurie nicht in jedem Fall nachweisbar war, in einzelnen Fällen sogar eine Senkung des Blutzuckerspiegels beobachtet werden konnte, lehnten manche Autoren eine Beeinflussung der Höhe des Blutzuckers durch psychogene Faktoren ab.

In **eigenen Nachuntersuchungen** bei Studenten während oder nach Examina, bei aktiven und passiven Teilnehmern an aufregenden sportlichen Ereignissen konnten wir bisher unter Berücksichtigung der spontanen Schwankungen des Blutzuckers keine nennenswerten Steigerungen der Blutzuckerhöhe feststellen. Bei in Hypnose induzierten Angstzuständen kam es bei Stoffwechselgesunden meist zu nachweisbaren Schwankungen in der Blutzuckerregulation, bei Diabetikern hingegen immer zu einer Vermehrung der Hyperglykämie (Kleinsorge und Bolland). Ein analoges Verhalten konnte Kleinsorge bei experimentellen Untersuchungen über den Bilirubinspiegel im Blut nachweisen. Nach affektiven Erregungen trat nur bei denjenigen Patienten eine Erhöhung des Serum-Bilirubins ein, die eine mit den üblichen Untersuchungsmethoden und Funktionsproben nachweisbare Leberschädigung (locus minoris resistentiae) aufwiesen.

Von theoretischem und praktischem Interesse sind weiter kortikale bzw. **bedingt-reflektorische Einflüsse auf die Blutzuckerregulation.** Auch unter Berücksichtigung der bereits erwähnten spontanen physiologischen Schwankungen gelang es Kleinsorge, experimentell an Hand von in völliger Ruhelage angefertigten Blutzuckerkurven den gewohnten Zeitpunkt der Hauptmahlzeit in einer Versuchsreihe zu ermitteln. In Selbstversuchen konnte er unter lebhafter Vorstellung einer kohlenhydratreichen Mahlzeit eine gewisse Hyperglykämie beobachten. Krause konnte durch hypnotische Suggestion eines Süßgetränkes eine Blutzuckersteigerung nachweisen.

Bei eingehenden Untersuchungen über die Rolle der Großhirnrinde bei der Regulation der Pankreasfunktion konnten einwandfrei bedingt-reflektorische Veränderungen der Insulininkretion nachgewiesen werden (Sperenskaja). Weiter wurde im Ukrainischen Institut für experimentelle Endokrinologie festgestellt, daß eine experimentelle Hyperglykämie unter Hemmprozessen unterdrückt und die Insulinwirkung unter Hemmprozessen verstärkt werden kann. Baumann gelang es, unter der Schutzwirkung der Schlaftherapie, labile, schwer einzustellende Blutzuckerregulationen „zu beruhigen und auszugleichen", die Ansprechbarkeit auf Insulin deutlich zu erhöhen und bei doppelter Traubenzuckerbelastung eine deutliche Besserung und sogar oft eine Normalisierung der Kurven herbeizuführen. Außerordentlich interessant sind weiter die von Marchand kürzlich mitgeteilten Ergebnisse vegetativer Belastungsproben in Hypnose: Adrenalin bleibt ohne erheblichen Einfluß auf Blutzucker- und Leukozytenwerte; Insulin wirkt verstärkt auf diese Werte ein, eine initiale Hyperglykämie kommt nicht zustande; beim Staub-Traugottschen Versuch ergeben sich veränderte Kurvenverläufe mit einem fehlenden ersten und einem stark ausgeprägten zweiten Gipfel. Aus diesen Ergebnissen wird auf ein in Hypnose vorhandenes Überwiegen der trophotropen Phase des vegetativen Nervensystems geschlossen und dem kortikalen Tonus eine wichtige Rolle für die vegetativen Regulationsvorgänge zugebilligt.

Eine Reihe klinischer Beobachtungen zeigte deutlich den **Einfluß affektiver Erregungszustände auf die Höhe des Blutzuckers** bei bereits manifestem D. m. So sah Mann eine Stoffwechselentgleisung bei einer 62j. Patientin durch ein psychisches Trauma und erklärte diese Erscheinung als Einwirkung kortikaler Erregungsprozesse (allein über das 2. Signalsystem im Sinne Pawlows) auf den Stoffwechsel. Stolte berichtet aus einer Station mit zuckerkranken Kindern, daß Diätfehler nicht zu einer vermehrten Hyperglykämie und Glykosurie führen, falls diese diätetischen „Sünden" in einer freudigen euphorischen Stimmung begangen werden. Er ließ z. B. anläßlich des Geburtstages eines zuckerkranken Kindes eine große Torte von 8 kranken Kindern verzehren und konnte bei keinem der jungen Patienten auch nur eine vorübergehende Verschlechterung der Stoffwechsellage feststellen. Eine ganze Reihe ähnlicher Beobachtungen wurden hier noch mitgeteilt. Von psychiatrischer Seite wird vereinzelt darauf hingewiesen, daß während Depressionen eine Besserung der Stoffwechsellage bei Diabetikern eintreten kann, die nach Abklingen der depressiven Phase wieder schwindet.

In der fortlaufenden Betreuung unserer eigenen Diabetiker konnten wir — wie an einigen eindrucksvollen Beispielen im folgenden dargestellt wird — den Einfluß psychischer Erregungszustände auf die Zuckerstoffwechsellage feststellen:

1. Bei einem Studenten, der an einem durch Diät kompensierten D. m. litt (Nüchternblutzucker um 140 mg⁰/₀, ganz geringe Glykosurie), kam es infolge Belastung durch ein Examen zu einer Verschlechterung (Blutzucker 318 mg⁰/₀, Urinzucker 2,5⁰/₀ in 2000 ml). 10 Tage nach überstandenem Examen trat ohne Änderung der Diät oder Insulinzufuhr wieder der Zustand wie vor dem Examen ein.

2. Bei einer mäßig eingestellten 65j. Diabetikerin (Blutzucker 282 mg⁰/₀, Urinzucker 24 g tägl. Ausscheidung) kam es nach dem Tode ihres Sohnes zu einer Hyperglykämie von 412 mg⁰/₀ und einer Glykosurie von 118 g täglich.

3. Noch deutlicher wurde der Einfluß psychischer Faktoren bei einer 52j. Patientin, die nachts in einer abgelegenen Gegend überfallen wurde und mit einer gewaltigen Verschlechterung der Stoffwechsellage reagierte, wie Abbildung 1 zum Ausdruck bringt. (Abb. 1.)

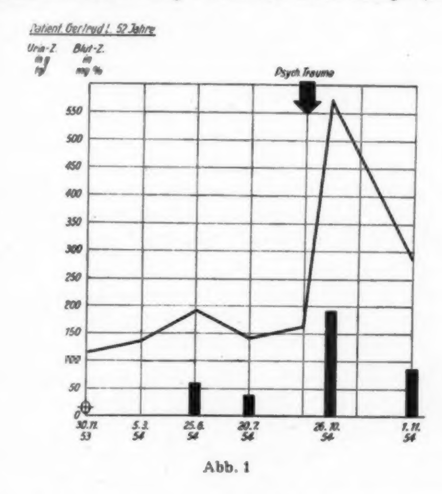


Abb. 1

4. Berufliche Schwierigkeiten machten bei einer 50j. Patientin, deren Diabetes durch Diät vollständig kompensiert war, eine stationäre Behandlung mit Neueinstellung unter Insulinzufuhr erforderlich. (Abb. 2.)

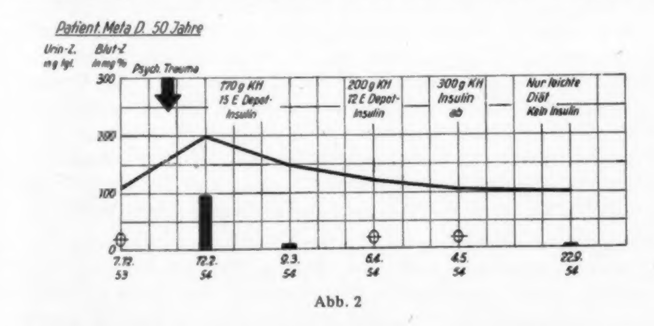


Abb. 2

Nach Abklingen der beruflichen Sorgen konnte die Diät allmählich gelockert und die Insulinzufuhr schrittweise abgesetzt werden.

5. Am eindrucksvollsten war der Befund bei einer 52j. Frau mit einem D. m. mittelschweren Grades. Der Nüchternblutzucker schwankte zwischen 212 und 307 mg⁰/₀, die Urinzuckerausscheidung lag zwischen 0,5 und 2,2⁰/₀ bei durchschnittlich 3000 ml Sammelurin. Nach großer seelischer Aufregung (bei der Heirat des Sohnes brachte die Schwiegertochter die versprochene Mitgift nicht mit) stieg der Blutzucker auf 530 mg⁰/₀, die tägliche Urinmenge auf 8000 ml; es fanden sich darin 6⁰/₀ = 480 g Zucker! Nach langwieriger Neueinstellung und allmählichem Abklingen des psychischen Traumas trat im Verlauf von 6 bis

8 Wochen eine Besserung ein, nach 12 Wochen waren wieder tragbare Stoffwechselverhältnisse erreicht (Beobachtung von Klumbies an unserer Klinik). (Abb. 3.)

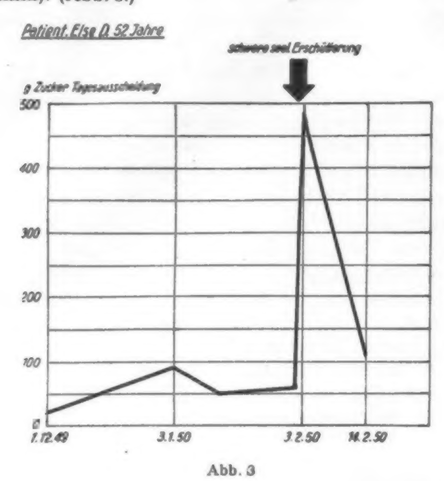


Abb. 3

6. Große Freude muß nicht unbedingt senkend auf den Blutzuckerspiegel einwirken, wie vielleicht nach den Ausführungen von Stolte erwartet werden könnte. Bei einigen Patienten, so z. B. bei einer 69j. Frau, konnten wir bei übergroßer Freude (langersehnte Rückkehr des Sohnes aus dem Ausland) ein Ansteigen des Blutzuckers von 200 auf 260 mg% nachweisen. Eine spezifische Wirkung der verschiedenen Qualitäten psychischer Erregungszustände läßt sich hinsichtlich des Blutzuckers nicht ableiten, analog den bereits früher von Kleinsorge durchgeführten Untersuchungen über den Mineralspiegel.

7. Diabetiker, denen eine Operation bevorstand, wiesen nach unseren Erfahrungen keine Zunahme der Hyperglykämie und Glykosurie unmittelbar vor dem Eingriff als Erscheinung einer Operationsangst auf, allerdings sind derartige Befunde beschrieben worden.

8. Daß sich bei jahre- und jahrzehntelang unter den gleichen Bedingungen und Umständen spritzenden Diabetikern bedingte Reflexe entwickeln, die (allein durch den Injektionsreiz der Kanüle oder ähnliche Vorgänge) zu einem Weglassen des Insulins Veranlassung geben könnten, haben wir nicht beobachtet.

Klinische Beobachtungen, pharmakologische Reiz- und Ausschaltungsversuche und experimentell in Hypnose durchgeführte Untersuchungen sprechen für die **Möglichkeit einer Beeinflussung des Blutzuckers durch vegetativ-nervöse oder kortikale Reize.** Bei der funktionellen Einheit von Vegetativum und Endokrinium wird es im einzelnen kaum zu entscheiden sein, ob man dem humoralen oder nervalen Faktor den Vorrang gibt. Hält man an der Ansicht fest, daß das sympathische perivaskuläre Nervengeflecht in enger funktioneller Beziehung zu den α-Zellen des Pankreas (Glukagonbildungsstätten) steht und parasympathische Fasern stimulierend auf die Insulinproduktion der β-Zellen einwirken, so läßt sich damit der Einfluß der mit Sympathikusreizung einhergehenden Erregungszustände erklären. Die frühere Annahme eines Adrenalineffektes auf die Leber trifft nicht zu, da das Adrenalin nicht als physiologischer Antagonist des Insulins anzusehen ist und nur bei Streß- oder Notsituationen in dieser Hinsicht in Erscheinung tritt (Sturm).

Demgegenüber hält neben anderen Hausberger den Einfluß des Nervensystems für sehr gering, da auch das entnervte Pankreas oder Transplantate den Blutzucker in völlig normaler Weise regulieren können und überlebendes, künstlich durchströmtes Pankreas bei entsprechendem Glukosezusatz (als adäquater Reiz) mit einer Insulinsekretion antwortet (Anderson und Long). So überzeugend diese Experimente auch sein mögen, so muß doch berücksichtigt werden, daß eine Erhöhung des Blutzuckers sowohl durch verminderte Insulininkretion als auch durch einen gesteigerten Bedarf infolge **Überfunktion der Insulinantagonisten** hervorgerufen werden kann.

Der physiologische Reiz für die Insulinbildung ist zweifellos die Höhe des Blutzuckers. Wenn auch an den bei Hausberger angeführten experimentellen Untersuchungen über die Leistung des Pankreas auch ohne Beteiligung des Nervensystems nicht gezweifelt werden kann, so muß doch berücksichtigt werden, daß die Höhe des Blutzuckerspiegels nicht allein eine Funktion der Bauchspeicheldrüse ist, sondern eine Hyperglykämie auch durch einen gesteigerten Insulinbedarf infolge Überwiegens der Insulinantagonisten entstehen kann. Unter den Insulinantagonisten möchten wir der im Gefolge einer Sympathikuserregung auftretenden Adrenalinausschüttung oder — wozu die heutigen Ansichten mehr neigen — einer vermehrten Glukagonbildung eine entscheidende Rolle zubilligen. Darüber hinaus erscheint es durch klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen erwiesen, daß Änderungen des kortikalen Tonus entscheidend viszerale Funktionen beeinflussen können, wobei sich aus einer dauernd gestörten Funktion unter Umständen schließlich eine organische Schädigung entwickeln kann. Die Diskrepanzen einiger Untersuchungen des Blutzuckerspiegels nach psychischen Belastungen (Erhöhung, keine Änderung, Senkung) lassen sich dadurch erklären, daß die Art, wie ein psychisches Trauma oder ein Erlebnis hingenommen wird, außerordentlich bedeutsam für das Ausmaß und die Intensität der meßbaren sekundären Reaktionsabläufe im Vegetativum ist (Kleinsorge). Wie besonders Bykow experimentell nachweisen konnte, sind die Auswirkungen der Großhirnimpulse unterschiedlich bei einem in Ruhe befindlichen und bei einem tätigen Organ, dessen Vegetativum sich in einem größeren Erregungszustand befindet. Gleiche Großhirnimpulse können je nach dem Organfunktionszustand zu normalem, pathologischem oder auch paradoxem Effekt führen.

Abschließend können wir daher feststellen: Der Blutzuckerspiegel wird nicht allein reguliert von einem funktionstüchtigen Inselapparat, dem Intermediärstoffwechsel der Leber und anderen humoralen Faktoren, sondern kann entscheidend durch vegetative Reize und kortikale Impulse beeinflußt werden. Eine normale Hormonwirkung scheint an eine normale Nerventätigkeit gebunden zu sein. DK 616.153.45 : 616.839

Schrifttum: 1. Anderson u. Long: Endocrinology, 40 (1947), S. 92. 98. — 2. Baumann: Arbeitstagung über cortico-viscerale Regulationen, Verl. Volk und Gesundheit, Berlin (1955). — 3. Bykow: Großhirnrinde und innere Organe, Verl. Volk und Gesundheit, Berlin (1952). — 4. Chaveau u. Kaufmann: zit. n. Sturm. — 5. Essen: Dtsch. med. Wschr., 67 (1942), S. 1170. — 6. Feyrter: Acta neuroveget., 9 (1954), S. 44. — 7. Fiske u. Cannon: zit. n. Wittkower: Einfluß der Gemütsbewegungen auf den Körper. Sensenverlag Wien und Leipzig (1936). — 8. Hausberger: Erg. innerer Medizin, 3. Folge, Band III, 220. — 9. Kleinsorge: Vorträge der 3. Lindauer Psychotherapiewoche (1952). — 10. Kleinsorge: Verhandlg. d. Dtsch. Gesellsch. f. inn. Med. (1953). — 11. Kleinsorge u. Bolland: Med. Klin. (im Druck). — 12. Kleinsorge u. Hübner: Klin. Wschr., 30 (1952), S. 348. — 13. Krause: zit. n. Lommel. — 14. Lommel: Med. Welt, 13 (1939), S. 836. — 15. Mann: Zschr. ärztl. Fortbldg., 50 (1956), S. 83. — 16. Marchand: Medizinische (1956), S. 382. — 17. Müller, W.: zit. n. Sturm. — 18. Naunyn: Der Diabetes mellitus, A. Hölder, Wien (1898). — 19. Nitsch: Acta neuroveget., 9 (1954), S. 260. — 20. Von Noorden: Med. Klin., 29 (1933), S. 40. — 21. Pensa: zit. n. Feyrter. — 22. Polzien: Dtsch. Zschr. Verdauungskrkh., 11 (1951), S. 227. — 23. Schliack: Festschr. z. 65. Geburtstag v. G. Katsch, Thieme, Leipzig (1952). — 24. Sperenskaja: zit. n. Baumann. — 25. Stolte: Zschr. inn. Med., 5 (1950), S. 727. — 26. Sturm: Med. Klin., 49 (1954), S. 665. — 27. Veil u. Sturm: Pathol. d. Stammhirns, G. Fischer, Jena (1946).

Summary: The author refers to historical disputes on the hormonal and nervous genesis of diabetes mellitus. He then reports on clinical observations and experimental investigations (pharmacological ones and those performed in hypnosis) on the problem of blood-sugar regulation. Next to the central task of pancreas and liver in blood-sugar regulation, the functional status of the vegetative nervous system and of the cerebral cortex exerts a decisive influence on the blood-sugar rate in healthy persons and in diabetics.

Résumé: Après avoir fait un exposé historique sur différentes opinions au sujet de la genèse nerveuse et hormonale du diabète sucré, on donne des observations cliniques et des recherches expérimentales (pharmacologiques et investigations faites en état d'hypnose) sur le problème du mécanisme de la régulation du taux du glucose dans le sang, A côté du rôle central du pancréas et du foie sur la régulation de la glycémie, le système nerveux végétatif et le cerveau peuvent avoir une influence déterminante sur le taux du glucose dans le sang aussi bien chez les individus sains que chez les diabétiques.

Anschr. d. Verf.: Jena, Med. Univ.-Klinik, Bachstr. 18.

Soziale Medizin und Hygiene

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Akademischen Krankenhauses zu Leiden

Die Vorbeugung von Berufstaubheit

von Prof. Dr. med. *H. A. E. van Dishoeck*, Leiden

Zusammenfassung: Beim Zustandekommen der Innenohrtaubheit wirken Intensität (in Dezibell) und Höhe des Lautes (in Hertz), Dauer seiner Einwirkung und der Ruhepausen sowie die Empfindlichkeit der Betroffenen zusammen. Vorübergehende Schädigung bezeichnet man als Gehörmüdigkeit, lokalisierten Gehörverlust als Lautdip. Dieser läßt sich mit kontinuierlicher Audiometrie abgrenzen und quantitativ messen. Höhere Töne mit Frequenzen von 1000—3000 Hertz, wie sie z. B. bei kreischendem Metall entstehen, schädigen das Cortische Organ am stärksten. Rhythmisch unterbrochene Schälle traumatisieren weniger als anhaltende. Bei Feststellung des Lärmniveaus (vgl. Abb. 1) eines Betriebes und Einkalkulierung der mit dem Alter zunehmenden Gehörsabnahme lassen sich bestimmte prognostische Voraussagen machen über Verlauf und Art der zu erwartenden Hörstörung. Ein Unsicherheitsfaktor ist dabei freilich die individuelle Empfindlichkeit, und es empfiehlt sich daher, schon bald nach Arbeitsaufnahme gehörüberempfindliche Arbeiter ausfindig zu machen und auf ruhigere Posten zu versetzen. Auch v o r der Arbeitsaufnahme kann man bereits Empfindliche feststellen und den Ausgangszustand des Gehörorgans audiographisch fixieren, um eine Grundlage für die Beurteilung späterer Entschädigungsansprüche zu erhalten. Einschaltung von Erholungspausen, Gehörschutz durch geeignete Obturatorien und Dämpfung der Geräusche am Entstehungsort, evtl. auch Verwendung bereits tauber Arbeiter an Gefahrenzonen werden betriebshygienisch wirksam sein können.

Unter den **Ursachen der Innenohrtaubheit** nimmt jetzt die Einwirkung des Lärmes eine wichtige Stelle ein. Im Anfang dieses Jahrhunderts wurden nur Kesselflicker, Weber und Maschinisten taub. Jetzt sind durch die vergrößerte Industrialisierung allmählich mehr ohrenbetäubende Maschinen dazu gekommen und nicht am wenigsten in der Armee und der Luftwaffe. Die Lärmtaubheit und ihre Vorbeugung sind also nicht mehr ausschließlich Probleme der Ohrenärzte und Betriebsärzte, sondern auch des Hausarztes durch die Ausdehnung der Industrie über das Land. Seit es das Audiometer möglich gemacht hat, einen Gehörverlust genau zu bestimmen, hat das Studium des experimentell verursachten zeitlichen Gehörverlustes unseren Begriff der Berufstaubheit wesentlich vertieft.

Bei dem **Entstehen von Lautschädigungen** sind mehrere Faktoren in Wechselwirkung miteinander von Bedeutung, namentlich die Intensität und die Tonhöhe des Lautes, die Dauer der Einwirkung, die Ruheperiode und schließlich die Empfindlichkeit des Patienten.

Die T o n h ö h e wird in Hertz ausgedrückt, d. i. die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde. Das junge Ohr kann Töne von 16—16 000 Hertz wahrnehmen. Für die Sprache ist das Gebiet von 500—3500 Hertz wichtig.

Die I n t e n s i t ä t des Lautes wird in Dezibellen ausgedrückt. Das Dezibell gibt das logarithmische Verhalten des gemessenen Lautdruckes und eines Lautdruckes, den man noch gerade hören kann, wieder. 10 Dezibellen oder 1 Bell (sogenannt nach Graham Bell, dem Erfinder des Telefons), ist die Stärke eines Lautes, der 10mal so stark ist wie das Minimum, 20 Dezibell oder 2 Bell sind 100mal so stark, usw.

Da die Schmerzschwelle des Ohres bei 120 Dezibell liegt, bedeutet dies, daß die Gehörbreite des Ohres von 1 bis 10^2 geht. Diese Schmerzschwelle wird in der modernen Industrie weit überschritten. Abb. 1 gibt die Stärke verschiedener bekannter Lautquellen an.

Ein Schall wirkt traumatisierend, wenn er ungefähr 90 Dezibell stark ist. Außerdem sind hohe Laute von 2000 Hertz schädlicher als Laute von 1000 Hertz und niedriger. Wenn der Reiz nicht stark genug gewesen ist, wird die Gehörschädigung sich im Laufe von einigen Stunden wiederherstellen. Man spricht in diesem Fall von G e h ö r m ü d i g k e i t, obwohl diese Erscheinung sicher von einer anderen Art ist als Muskelermüdung, und die relativ lange Dauer auf eine ernstere Störung des Metabolismus der Sinnzellen weist. Wenn aber die Ruheperiode nicht lang genug gewesen ist, um eine Totalherstellung zu ermöglichen, entwickelt sich auf die Dauer eine bleibende Schädigung. Bei jungen Arbeitern in der Lärmindustrie kann man dann auch am Ende der Woche einen Gehörverlust beobachten, der sich am Montagmorgen wieder völlig hergestellt hat, während man bei alten Arbeitern einen bleibenden Verlust mit relativ geringer Verbesserung bei Ruhe findet. Durch Ermüdungsproben mit reinen Lauten hat sich herausgestellt, daß der Gehörverlust in einem sehr beschränkten Frequenzgebiet auftritt, begrenzt durch Gebiete mit normalem Gehör. Diesen Verlust nennt man „L a u t d i p" oder Lautsenkung (lokalisierter Hörverlust). Solch ein d i p ist die audiometrische Wiedergabe einer sehr lokalen Beschädigung des Cortischen Organs. Da das Lärmtrauma als solches d i p beginnt, ist es also nötig, eine Methode zu besitzen, um diese lokale Schädigung der Basalmembran genau und quantitativ messen zu können. Die gebräuchliche Oktaven-Audiometrie scheitert daran, weil durch diese Methode nur 6 Punkte des ganzen Tonintervalles gemessen werden, wobei allein die Messung bei 4096 Hertz in einem Gebiet liegt, das durch Lärm geschädigt wird.

Es ist dann auch beim Aufsuchen eines akustischen Traumas erste Voraussetzung, die **kontinuierliche Audiometrie** zu gebrauchen. Bei dieser Methode bekommt der Patient die ganze

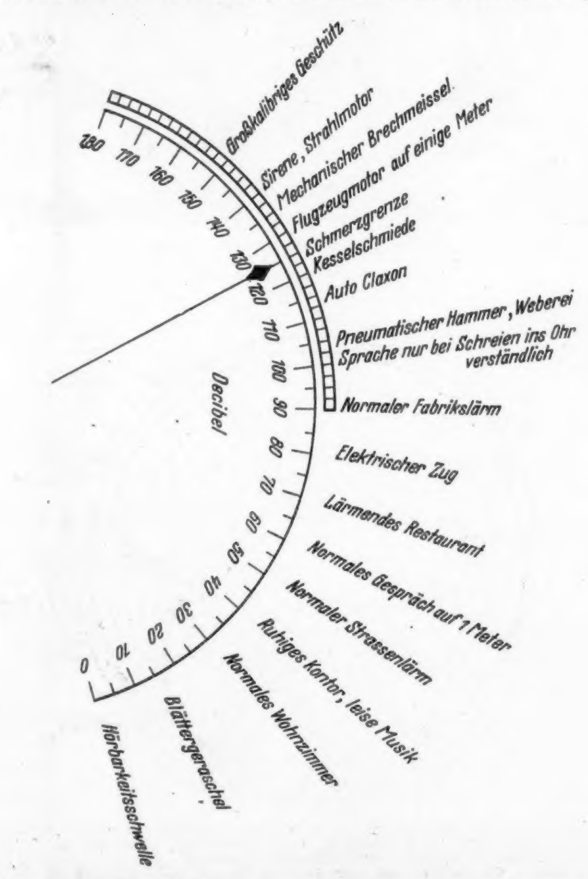


Abb. 1: Intensität verschiedener Lautquellen, ausgedrückt in Dezibellen über die normale Gehörschwelle

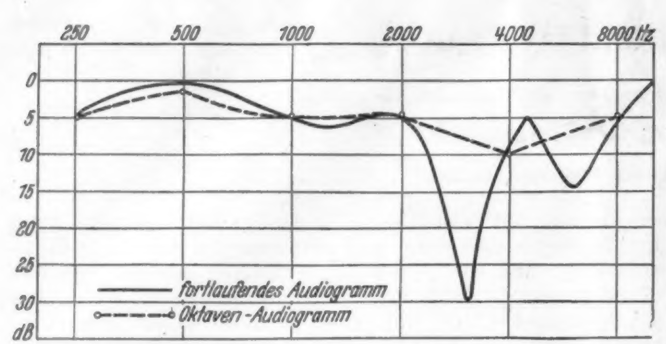


Abb. 2: Audiogramm eines Patienten mit 2 Lärmdips, welche mit kontinuierlicher Audiometrie vollständig registriert wurden, während sie mit Oktavaudiometrie nicht gefunden wurden
Wenn der Patient im Lärm weiter arbeitet und älter wird, wird jedes Gehör über das erste dip verschwinden, so daß ein abrupter Gehörverlust bei 2000 Hertz entsteht

Tonreihe zu hören, und zwar jedesmal auf einem höheren Intensitätsniveau. Es werden also echte horizontale Schnitte des Audiogramms gemacht, wodurch jeder lokale Gehörverlust wie eine Unterbrechung in diesem langgezogenen Ton gehört wird.

Es ist möglich, jedes „sweep-frequency-Audiometer" für diesen Zweck einzurichten. Notwendig ist, daß dieser Apparat ein sehr gutes Telefon mit gleichmäßiger Charakteristik hat. Ein Spezialaudiometer mit Kompensation

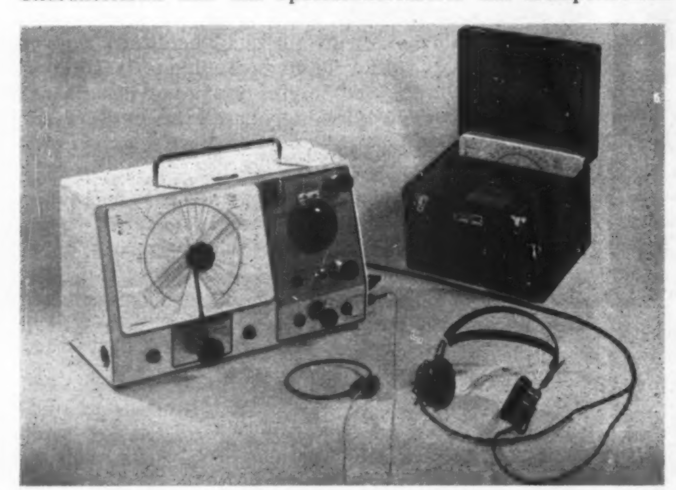


Abb. 3a: Audiometer für kontinuierliche Audiometrie mit kompensiertem Null-Isophon. Die Umrandung jeden Gehörverlustes kann genau und sehr schnell gemessen werden (Peekel-Audiometer, Rotterdam)

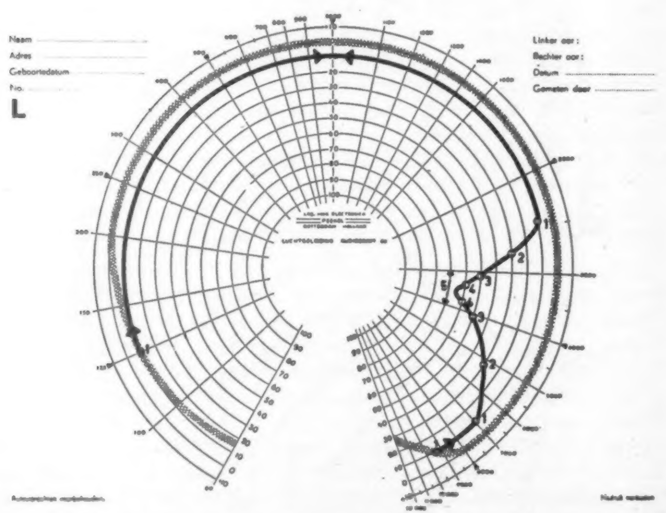


Abb. 3b: Beispiel eines Audiogramms eines Arbeiters, welcher seit kurzem im Lärm arbeitet. Es zeigt schon einen großen dip bei 3500 Hertz. Schon bei der ersten Drehung des Frequenzknopfes auf dem 10-Dezibell-Niveau wird eine Unterbrechung des übrigen normalen Gehörs von 2500 Hertz bis 7000 Hertz festgestellt (Punkt 1). Durch 4 schnelle Bestimmungen in diesem Gebiet wird der Umriß des dips genau festgestellt. Dauer der Untersuchung 2—3 Minuten

des unten zu besprechenden Null-Isophons ist durch die Firma Peekel konstruiert worden. Der Vorteil dieser Kompensation ist ein deutlicher Zeitgewinn während der Aufnahme des Audiogramms.

Mit dieser Methode ist es möglich, die Grenzen des Lärmtraumas genau festzustellen. Es scheint jetzt, daß der Tiefpunkt der Senkung merkwürdigerweise immer ungefähr ½ Oktave höher liegt, als die Frequenz des traumatisierenden Tones, aber bei größeren dips niedriger als bei kleineren. Die Lärmdips bei Arbeitern findet man über ein Frequenzgebiet von 3000 bis 7000 Hertz ausgebreitet, abhängig von dem Toncharakter des traumatisierenden Lärmes und auch von der Resonanzspitze des äußeren Gehörganges. Die Annahme, daß das Gebiet des C 5, d. i. bei 4000 Hertz, extra empfindlich für Lärm sein würde, ist eine falsche Auffassung, abgeleitet aus den unzureichenden mangelhaften Messungen mit der Oktavenaudiometrie. Vermutlich entsteht das akustische Trauma durch Distorsion an der Stelle der basilären Membran, welche die größte Schwingung hat, d. i. nach Békésy und Reboul ungefähr ½ Oktave höher als die Stelle, an welcher ein Wirbel die Tonperzeption verursacht.

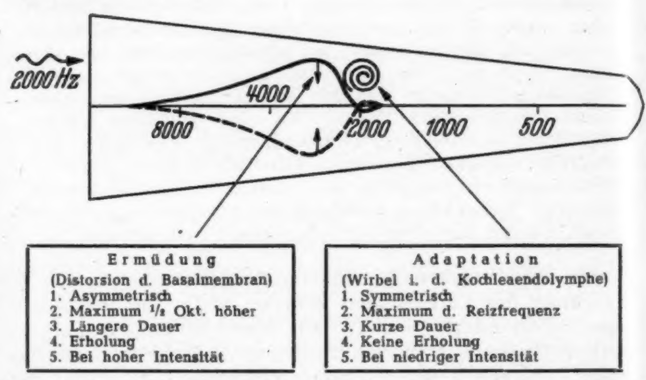


Abb. 4: Schematische Darstellung der Kochleamechanismen, die die Grundlage zur Adaptation und Ermüdung sind

Man muß daran denken, daß die **Empfindlichkeit des Ohres** nicht gleich ist für jede Tonhöhe. Die größte Empfindlichkeit liegt zwischen 1000 und 2000 Hertz. Für höhere und niedrigere Töne nimmt die Empfindlichkeit von diesem Zentrum, nach einer Kurve von Fletscher, allmählich ab. Die Folge ist, daß der Lautdruck von niedrigen und höchsten Tönen deutlich stärker sein muß, um ein Trauma zu verursachen.

So kommt es, daß man manchmal statt des Dezibells das Phon gebraucht, ein Maß, welches die Lautstärke angibt. Das Null-Isophon ist die normale Gehörschwelle, dies besagt die Kurve von Fletscher. Das Unglück will nun, daß die höheren Töne stärker traumatisierend wirken, als die niedrigeren, so daß die Schädigungsgrenze eher erreicht wird. Dadurch ist das Frequenzgebiet von 1000—3000 Hertz, also der Schall von knirschendem Metall, am meisten zu befürchten.

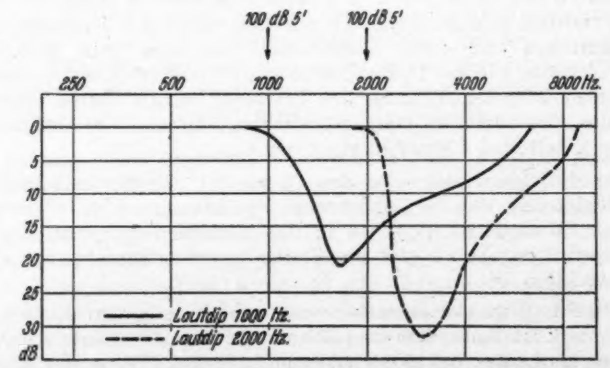


Abb. 5: Schädigender Einfluß eines Lautes mit verschiedener Tonhöhe. Ein reiner Ton von 2000 Hertz gibt in der gleichen Zeit einen deutlich größeren dip als ein ebenso starker Ton von 1000 Hertz an. Durchschnittskurve von 5 Versuchspersonen

Auf Grund der besprochenen Faktoren, namentlich der normalen Empfindlichkeitskurve des Ohres, des größeren Traumatisierungsvermögens durch höhere Töne und der individuellen Lärmempfindlichkeit, hat man in der Tonleiter Werte angegeben, oberhalb derer ein Lärm schädlich sein würde. In Amerika nennt man diese Linien „d e a f n e s s - r i s k - c r i t e r i a". Um nun zu sehen, ob ein bestimmter Fabriklaut schädlich ist, muß seine Zusammensetzung bekannt sein. Deshalb muß man diesen Lärm in Stufen von ¹/₃ Oktave analysieren. Rol hat dieser theoretischen Reihe eine experimentelle Basis gegeben, und zwar durch die **Bestimmung der Toleranz für Töne** von verschiedener Frequenz bei einer Anzahl von Versuchspersonen.

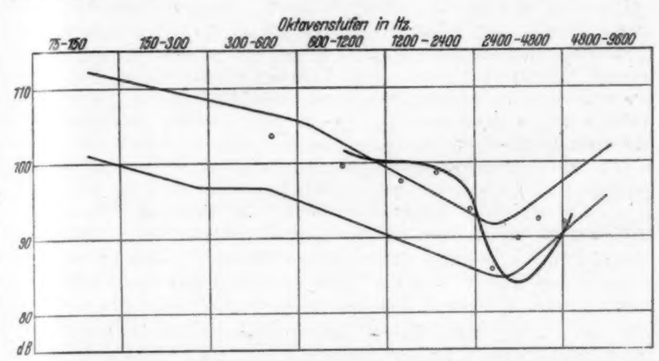


Abb. 6: Die dünnen Linien begrenzen das theoretische Band nach Hardy, wobei ein Laut traumatisierend wirkt für Personen mit verschiedener Lärmempfindlichkeit. Hier gegenüber stehen die empirisch gefundenen traumatisierenden Schwellen von 2 Versuchspersonen (ooo) und die mittlere Toleranzlinie von 8 Versuchspersonen (———). Die Ungenauigkeit des Bandes von Hardy ergibt sich hieraus

Auch wird untersucht, welches das Traumatisierungsvermögen eines rhythmisch unterbrochenen Schalles gegenüber einem fortlaufenden Laut ist, der durchwegs die gleiche Intensität hat. Zunächst scheint es, daß die berechnete und gemessene Intensität dieses pulsierenden Lautes verschieden ist. Der gemessene Wert ist niedriger als der wirkliche. Aber das Traumatisationsvermögen ist kleiner, vor allem für Leute, bei denen die Einwirkung von Lärm und Ruhe gleich lang ist.

Die **Praxis der Berufstaubheit** wurde durch v a n L e e u w e n bei Arbeitern untersucht, die dem betriebsärztlichen Dienst der Insel Dordrecht angeschlossen waren. Die Abteilungen dieser Betriebe wurden nach der Höhe des herrschenden Lärmniveaus eingeteilt und von jeder Abteilung wurde ein durchschnittliches Abteilungsaudiogramm gemacht. Man ist von dem Gedanken ausgegangen, daß es eine Beziehung geben müßte zwischen dem Traumagrad und der Intensität des Lärmes. Dies schien in der Tat der F a l l zu sein. Dasselbe wurde durch R o l für experimentelle Tonermüdung gezeigt. Zu gleicher Zeit schien es, wie schon erwähnt, daß das durch einen kurz einwirkenden Schall verursachte dip mit bleibender Taubheit infolge langdauernder Einwirkung übereinstimmt. Die sehr wichtige Schlußfolgerung aus dieser Beobachtung und den Experimenten ist, daß zu jedem Lärmniveau ein bestimmtes mittleres Trauma gehört, und daß also die Taubheit, die in einem Betrieb zu erwarten ist, einigermaßen auf Grund des herrschenden Lärmniveaus vorauszusehen ist. Dazu muß man die Alterstaubheit berücksichtigen, welche schon mit 25 Jahren anfängt und ein anderes anatomisches Substrat hat, als das akustische Trauma. Bei der Alterstaubheit gehen allmählich die Zellen des Spiralganglions zahlenmäßig zugrunde, während bei dem akustischen Trauma das Cortische Organ, also das erste Neuron, geschädigt wird. So können beide Affektionen sich summieren. Auch werden im Anfang verschiedene Gebiete betroffen. Die Alterstaubheit fängt namentlich beim höchsten Ton an, und das akustische Trauma im mittleren Gebiet. Die Konsequenz ist, daß man um das Ausmaß der reinen Wirkung des akustischen Traumas kennenzulernen, das Alter des Patienten in Rechnung stellen und sein Audiogramm mit dem für sein Alter festgestellten Presbyakusisfaktor korrigieren muß. Dies hat auch v a n L e e u w e n berücksichtigt.

Umgekehrt kann man auch über die in höherem Alter zu erwartende Taubheit Voraussagen machen, wenn der Grad des Traumas bekannt ist. So ist zu erwarten, daß ein jugendlicher Arbeiter in einer Abteilung mit einem Trauma von 30 Dezibel in den höheren Frequenzen des Sprachgebietes im Anfang keine Beschwerden haben wird, daß er aber bei 60jähriger Lebenszeit trotz der Gleichmäßigkeit dieses Traumas recht taub werden kann. Bei der Aufstellung von D e a f n e s s - r i s k - R i c h t l i n i e n für Taubheitserwartung wird man also nicht nur der Tatsache Rechnung tragen müssen, daß ein Laut ein Trauma verursachen kann, sondern vor allem, wie groß dieses Trauma ist, ob die Sprachfrequenzen bedroht werden und welches die Erwartungen in höherem Alter sind. Das Maß der schädlichen Einwirkung des Lärmes kann so mit Sicherheit nur durch eine Analyse in ¹/₃ Oktavenstufen und Messungen der Energie auf jeder dieser Stufen festgestellt werden. Diese Arbeit kommt dem Fachmanne zu. Der praktische Arzt kann sich wohl ein globales Urteil über die Möglichkeit bilden, daß der Lärm von bestimmten Maschinen traumatisierend wirkt. Vor allem, wenn laute Sprache auf 1 m Entfernung nicht mehr zu verstehen ist, herrscht Gefahr. Man muß vorsichtig sein, wenn der Schall dabei einen höheren Toncharakter besitzt, und ebenso, wenn der Arbeiter über Ohrensausen klagt.

Unvermeidlich muß man sich bei diesen Berechnungen auf eine mittlere Schallempfindlichkeit stützen. Dies bedingt, daß man abnormal empfindlichen Personen Rechnung tragen muß. Manche bekommen durch Lärm schon nach 1 Monat eine bleibende Schädigung, andere haben selbst nach vielen Jahren durch den gleichen Lärm noch nicht den geringsten Schaden. Es ist sogar nicht selten, daß ein Arbeiter auf dem einen Ohr einen großen Gehörverlust hat, während das andere Ohr normal geblieben ist. Da man sich das definitive akustische Trauma schon in den ersten Monaten der Arbeit zuzieht, ist es dann auch die erste Pflicht des Betriebsarztes, die empfindlichen Arbeiter zeitig ausfindig zu machen und in eine ruhigere Abteilung zu versetzen. Will man die Arbeiter prüfen, bevor sie in den Dienst treten, so kann man eine Belastungsprobe mit einem reinen Ton anstellen. Wir selbst gebrauchen einen Ton von 2500 Hertz und 100 Dezibell, während einer Zeitdauer von 3 Minuten. Diese Tonhöhe ist repräsentativ für den meisten Fabriklärm und das d i p von ± 10 Dezibell auf ± 3500 Hertz kann mit kontinuierlicher Audiometrie in einer einzigen Minute bestimmt werden. Diese Bestimmung muß immer nach einer gleichen Zeit, z. B. ¹/₄ Minute nach dem Trauma gemacht werden, da die Kurve der Senkung, vor allem in den ersten Minuten, schnell wechselt. Auf diese Reizung bekommen, nach van

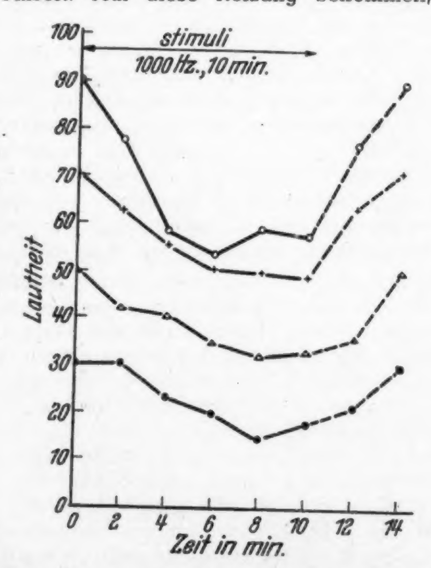


Abb. 7: Veränderung der (subjektiven) Lautheit von kontinuierlich einwirkenden Tönen von 30, 50, 70 und 90 Dezibell Intensität, Frequenz = 1000 Hertz. In den ersten Minuten entsteht ein starkes Absinken der Lautheit, die darnach konstant bleibt. Für einen Ton von 90 Dezibell Stärke ist die Lautheitsabnahme die stärkste. Für die anderen Intensitäten ist die Abnahme ungefähr gleich. Wiederherstellung in einigen Minuten

Leeuwen, 50% der Leute ein d i p von 0—5 Dezibell, 37% von 5—15 Dezibell, während 13%, welche sehr empfindlich sind, eine Erhöhung von 15—30 Dezibell haben. Man kann auch von jedem Arbeiter, welcher eingestellt wird, ein Anfangsaudiogramm herstellen und dann im Laufe der ersten Monate mehrere Kontrollaudiogramme machen.

Solange das Sprachverstehen nicht angetastet ist, wird der Patient durch seinen Gehörverlust kaum gestört. Im Anfang wird über Ohrensausen, psychische Ermüdung und Reizbarkeit geklagt, im Laufe der Zeit tritt aber eine vollständige Gewöhnung ein. Diese psychische Anpassung ist nicht das gleiche, wie die physiologische Adaptation der Kochlea. Diese letztere bewirkt, daß die Empfindung der Lautstärke schon nach 2 Minuten stark vermindert ist, so daß z. B. ein Ton von 70 Dezibell ebenso laut klingt, wie ein Ton von 40 Dezibell. Dies kann man bestimmen, indem man die Versuchsperson ersucht, die Lautstärke eines fortlaufenden Tones an einem Ohr mit der Lautstärke von kurzen Tonstößen am anderen Ohr zu vergleichen. Diese Adaptation hat nichts zu tun mit der Erhöhung der Schwelle des akustischen Traumas.

In manchen Ländern, wie in Amerika und der Schweiz, wird die Berufstaubheit entschädigt. Die **Diagnose** muß deshalb mit größtmöglicher Genauigkeit gestellt werden können. Daher ist es notwendig, ein Audiogramm bei Dienstantritt anzufertigen, Kenntnis davon zu haben, welchem Lärm der Arbeiter ausgesetzt wird, wie lange er diesem Lärm ausgesetzt wird und wie seine individuelle Lärmempfindlichkeit ist. Wichtig ist selbstverständlich das Ausschließen anderer Ursachen einer Innenohr-Taubheit, wie Infektionskrankheiten, und Anwendung von Streptomycin, Chinin und Salizyl. Charakteristisch für das Trauma ist auch, daß eine gewisse Erholung durch eine Ruhepause entsteht. Daher, und auch zur Vorbeugung, ist es nötig, daß jeder Arbeiter, welcher in einem Milieu mit schädlichem Lautniveau arbeiten möchte, während der ersten 6 Monate regelmäßig audiometrisch untersucht wird. Dazu muß er auch über den Gebrauch von **Gehörschutz** unterrichtet werden. Am meisten werden kleine Gummistöpsel mit einer kleinen Perforation gebraucht. Die Intensität der schädlichen hohen Töne wird dadurch um ± 20 Dezibell erniedrigt, während die Sprachverständigung noch einigermaßen erhalten bleibt. Gegen sehr starke Laute ist selbst vollständiges Abschließen der Gehörgänge unzureichend. In diesen Fällen muß man isolierte Schutzkappen und Helme gebrauchen.

Neben dem Schutz der Arbeiter selbst kann auch der Lärm am Entstehungsorte gedämpft werden. Dies sind Aufgaben, deren Meisterung die Lautingenieure durch das Ersetzen von abgenutzten Teilen, durch das schwingungsfreie Aufstellen von Maschinen, durch Abschirmen von Lärm und etwaigen Widerhall an harten Wänden versuchen werden. Man hat schon viel über die **Arbeitsleistung im Lärm** geschrieben. Ein kurzdauernder intensiver Lärm verursacht eine Angstreaktion mit Puls- und Atmungsbeschleunigung, Blutdrucksteigerung, Darmaktivität und Schweißsekretion. Konstanter Lärm erzeugt das nicht. Manche Autoren meinen, daß im Lärm die Arbeitsleistung erniedrigt sein würde, andere haben dies nicht feststellen können.

Die Art der Arbeit und die Einstellung der Versuchspersonen sind hier gewiß wichtig. Manche empfinden Lärm als störend, andere können sich leicht darüber hinwegsetzen. Die größte Störung verursacht ein kurzdauernder hoher Laut, dessen Ursprung man nicht kennt.

Das menschliche Ohr ist auf den Naturzustand eingestellt und nicht auf die hohe Lautintensität moderner Maschinen. Gegen diese von ihm selbst geschaffene neue Umwelt muß er sich schützen, schlecht und recht, und so lange es möglich ist. Man hat schon vorgeschlagen, die Arbeit in sehr intensivem Lärm Personen mit vollständiger Taubheit zu übertragen.

DK 616.28 - 008.14 - 02 : 613.64

Übersetzt von Dr. med. P. van Caneghem, 42 rue du Manège, Charleroi (Belgien).

Summary: Various factors contribute toward the development of deafness of the internal ear, such as intensity (measured in decibels) and volume of sound (measured in Hertz), duration of its effect and their intervals, as well as sensitiveness of the person concerned. Transient impairment is denoted as fatigue of hearing, a localized loss of hearing as dip of sound. This can be defined by continuous audiometry and can be quantitatively measured. Higher sounds with frequencies of 1000—3000 Hertz, as they occur for instance by the screeching of metal, cause the greatest impairment to Corti's organ. Rhythmically interrupted sounds cause less damage than persistent ones. For prognostic predictions concerning the course and type of an expected disturbance of hearing, the level of noise in a factory must be assessed and the normally diminution of hearing in ageing persons must be taken into account. The individual sensitiveness is variable, though. Therefore, it is advocated to find out workers with hypersensitiveness of hearing soon after they took up their work, and to transfer them to more tranquil jobs. But also before beginning of the employment sensitive persons can be sorted out, and the original condition of their auditory organ can be determined by audiography in order to establish a basis for the assessment of later compensation claims. Installation of intervals for recovery, protection of the ear by suitable obturators, and the deadening of noises at the place of their origin, perhaps also employment of deaf workers in dangerous areas, may be effective and beneficial in industrial hygiene.

Résumé: Les facteurs pouvant jouer un rôle dans la genèse des surdités de perception au niveau de l'oreille interne par bruit (surdité dite de chaudronnier) sont les suivants: intensité du bruit (mesurée en décibells), la hauteur du son (mesuré en Hertz), la durée de son action et la durée des périodes de repos ainsi que la sensiblité de l'individu qui est exposé à ce bruit. On dénomme des lésions passagères, une fatigue de l'audition et une diminution bien localisée de l'acuité auditive dans l'échelle des sons un «dip». On peut bien localiser et délimiter celui-ci et le mesurer quantitativement par un examen audiométrique continu. Des sons élevés ayant une fréquence de 1000 à 3000 Hertz, tels qu'ils sont produits par exemple par le grincement de métaux, endommagent le plus fort l'organe de Corti. Des sons rythmiquement interrompus sont moins traumatisants que des sons continus. Pour la détermination de l'intensité du bruit (cf. fig. 1) dans une entreprise et en tenant compte de la diminution progressive de l'acuité auditive avec l'âge, il est possible d'établir un pronostic au sujet du degré des troubles auditifs à attendre. La variation de la sensibilité individuelle est naturellement après l'embauchage les travailleurs sensibles et les faire déplacer à des endroits où ils seront moins exposés au bruit. On peut même déterminer la sensibilité des ouvriers avant l'embauchage et l'état de leur acuité auditive au moyen d'audiogrammes qui serviront alors de base dans les cas de demande de dédommagements. Pour prévenir ces surdités on conseille d'intercaler des périodes de repos, la protection des oreilles au moyen de bouchons appropriés, la diminution ou l'étouffement des bruits à leur source et l'emploi d'ouvriers qui sont déjà sourds aux endroits spécialement exposés.

Anschr. d. Verf.: Leiden (Holland), Academisch Ziekenhuis, Afd. Keel, neus-, oorheelkunde.

Therapeutische Mitteilungen

Aus der orthopädisch-chirurgischen Heilstätte Heuberg der LVA Württemberg (Chefarzt: Dr. *E. Albert*)

Zur Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose, unter besonderer Berücksichtigung der operativen Frühbehandlung*)

von Dr. *E. Albert*

Zusammenfassung: Die operative Frühbehandlung ist eine Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten der extrapulmonalen Tuberkulose, wobei die konservativen Maßnahmen und besonders die extra- und parartikulären Operationen ihren berechtigten Platz behalten.

Das Wesentliche ist die Indikationsstellung: Im Frühstadium Ruhigstellung, allgemeine und klimatische Behandlung sowie Tuberkulostatika, im Stadium der Destruktion und besonders bei zur Perforation neigenden Senkungsabszessen die Frühoperationen und im Ausheilungsstadium stabilisierende Operationen, die auch als Abschluß der Behandlung nach Frühoperationen angezeigt sein können.

In der **Behandlung der extrapulmonalen Tuberkulose** ist in den letzten Jahren ein Wandel eingetreten. Wenn man die Literatur verfolgt, kommt man zu dem Eindruck, daß oft die divergentesten Ansichten vertreten werden. Wenn wir die Extreme gegenüberstellen, so steht auf der einen Seite die Forderung, jeden tuberkulösen Herd direkt operativ anzugehen und auf der anderen Seite die konservative Einstellung, die auch den tuberkulösen Senkungsprozeß noch als ein noli me tangere ansieht. Die schon lange bewährten extrafokalen Eingriffe werden einerseits abgelehnt und von anderer Seite über ihren Indikationsbereich hinaus empfohlen. Es ist durchaus verständlich, daß dadurch gerade für den Praktiker und für den, der nur relativ wenige Fälle übersieht, eine gewisse Unklarheit in den Behandlungsrichtlinien der Knochen- und Gelenktuberkulose eingetreten ist.

Eines sei vorweggenommen: Die operative Frühbehandlung oder Herdausräumung hat bei entsprechender Einschränkung ihre Berechtigung erwiesen, andererseits werden die extra- und parartikulären versteifenden Operationen weiterhin ihren Platz behaupten. Konservative und klimatische Behandlungsmaßnahmen kommen zu den operativen Behandlungsmöglichkeiten hinzu, und wenn die Tuberkulostatika auch ältere Knochenprozesse nicht beeinflussen, so haben sie uns durch ihren Streuschutz die Möglichkeiten zu aktiverem Vorgehen gegeben, und im Frühstadium der Krankheit leisten sie Gutes.

Im gesamten gesehen steht uns heute also eine verbreitete Behandlungsbasis der Knochen- und Gelenktuberkulose zur Verfügung. Die Frage ist nicht: Welche Behandlungsmethode soll durchgeführt werden?, sondern: Welche Behandlung ist in welchem Stadium der Tuberkulose die zweckmäßigste? Das Entscheidende ist also die richtige Indikationsstellung.

Mit dem Vorbehalt, daß so manches in der Entwicklung steht, sei versucht, eine allgemeine **Behandlungsrichtlinie** unter Ausnutzung der zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden anzugeben, wobei eine gewisse Schematisierung nicht zu umgehen ist.

Durch ein Behandlungsverfahren im allgemeinen wird angestrebt, den natürlichen Ablauf einer Krankheit zu begünstigen, zu beschleunigen oder abzustoppen. Im natürlichen Ablauf einer Knochen- und Gelenktuberkulose steht im Prinzip am Anfang die frische Entzündung, darauf folgt die Destruktion und zum Schluß die Ausheilung mit Knochennarbe. Im günstigsten Falle kann das entzündliche Stadium mit einer mehr oder minder vollständigen Regeneration zur Ruhe kommen. Im Stadium der Destruktion kann es zu einem Stillstand kommen und die knöcherne Konsolidierung ausbleiben. Als Komplikationen können im Destruktionsstadium Sequester und Abszesse auftreten, die eindicken, verkalken oder auch perforieren können mit nachfolgender Fisteleiterung.

Die rein **konservative Behandlung** ist bestrebt, die Vorgänge mit klimatischer und medikamentöser Allgemeinbehandlung sowie Ruhigstellung günstig zu beeinflussen.

Das Ziel der **extra- und parartikulären Operationen** ist, den natürlichen Ablauf der knöchernen Ausheilung zu beschleunigen und zu konsolidieren. Die Indikation liegt demnach im Ausheilungsstadium, worauf u. a. Max Lange schon immer hingewiesen hat. Die Methoden sind bekannt und bei richtiger Indikation und Technik bewährt. Fehlschläge sind dort zu verzeichnen, wo die Indikation über die Ausheilungsphase hinaus auf Frühfälle oder in das Stadium der noch fortschreitenden Destruktion ausgedehnt wurde. Auf Einzelheiten soll in diesem Rahmen nicht eingegangen werden.

Eine Sonderstellung bei operativen Eingriffen im Ausheilungsstadium nimmt die Kniegelenkresektion ein. Das Ziel, bei einer entzündlichen Gelenkruine durch eine Arthrodese ein belastungsfähiges Bein zu erhalten, wird mit gleichzeitiger Entfernung des Entzündungsherdes erreicht.

Von den **Tuberkulostatika** hat man sich anfangs viel erwartet. Es ist aber inzwischen erwiesen, worauf u. a. Glogowski hingewiesen hat, daß Spätfälle von Knochen- und Gelenktuberkulosen kaum beeinflußt werden können. Die Medikamente kommen über die Narben, die als unpermeable Membran wirken, nicht hinaus und damit nicht zu der erhofften Wirkung. Die Domäne der Tuberkulostatika liegt also in der Behandlung der Frühfälle, bei welchen durch die vermehrte Hyperämie das Medikament an den Erkrankungsherd herankommt.

Mit Hilfe der Tuberkulostatika als Streuschutz und der Antibiotika als Schutz gegen die Mischinfektion wurde die **operative Herdausräumung**, die schon von Schmieden und König angegeben wurde, von Erlacher, Orel und Kastert wieder aufgenommen und weiter ausgebaut. Als Indikationsgebiet der Herdausräumung oder operativen Frühbehandlung scheint sich die Destruktionsphase, in welcher der Entzündungsherd bereits lokalisiert ist, immer mehr abzugrenzen. Dazu gehören die Komplikationen, wie Sequester, Senkungsabszesse und auch fistelnde Tuberkulosen. Es ist im wesentlichen die gleiche Indikation wie bei der unspezifischen Osteomyelitis. Bei der akuten Osteomyelitis müssen wir heute nicht immer operieren, eine ältere Osteomyelitis mit abgegrenztem Entzündungsherd oder Sequester sowie Fisteleiterung ist eine Indikation zur Operation. Die Vorgänge am Knochen sind bei der unspezifischen und tuberkulösen Osteomyelitis ähnlich, und die unspezifische Osteomyelitis ist ebenso eine Allgemeinerkrankung wie die Knochen- und Gelenktuberkulose. Im Vordergrund steht bei beiden der lokalisierte Entzündungsherd. Der wesentliche Unterschied ist die Art des Erregers. Damit tritt bei offener Wundbehandlung der unspezifischen Osteomyelitis keine Mischinfektion auf; bei der Tuberkulose muß wegen der Gefahr der Mischinfektion die Wundbehandlung geschlossen sein. Wegen der Gefahr einer Mischinfektion ist danach der zur Spontanperforation neigende Senkungsabszeß eine dringende Indikation zur operativen Ausräumung. Die Operationswunde muß aber primär verschlossen werden. Hervorzuheben ist, daß zu einer Abszeßausräumung die Ausräumung des Entzündungsherdes am Knochen dazugehört. Nur so kann ein Rezidiv, eine Wiederauffüllung des Abszesses vermieden werden. Eine Ausnahme können alte, verkäste oder verkalkte Senkungsabszesse bilden, bei denen der Entzündungsherd zur Ruhe gekommen ist.

*) Nach einem Vortrag auf der Tagung der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden in Baden-Baden am 28. April 1956.

Mit Hilfe der Antibiotika kann bei der unspezifischen Osteomyelitis vielfach die Wunde primär geschlossen und eine örtliche Spülbehandlung mit der Fleury-Drainage angeschlossen werden. Auch bei der Tuberkulose wird nach Ausräumung besonders von Kastert eine örtliche Instillation empfohlen. Wenn auch die Gefahr der Mischinfektion bei entsprechender Leitung des Instillationskatheters nicht besonders groß ist, so scheinen die Komplikationen doch geringer zu sein, wenn der Katheter nach 8, höchstens 14 Tagen entfernt wird. Nach Möglichkeit ist ein völliger Wundschluß anzustreben, wobei in den Herd Tuberkulostatika in Substanz und bei Knochenhöhlen zusammen mit einer Spongiosaplombe eingebracht werden.

Durch die operative Frühbehandlung wird die Destruktionsphase abgekürzt und mit der Entfernung von Sequestern, Granulationsgewebe, Käseherden und Abszessen eine knöcherne Konsolidierung begünstigt. Erstaunlich ist oft die rasche Besserung des Allgemeinzustandes besonders nach Abszeßausräumung, und eindrucksvoll ist die Besserung der Blutsenkung sowie Regenerationsvorgänge am Knochen besonders bei Jugendlichen (Abb. 1)*). Wundstörungen, Komplikationen und Streuungen sind bei entsprechender Indikation und Operationstechnik erstaunlich selten. Wenn nach einer Herdausräumung keine ausreichende knöcherne Konsolidierung eintritt, ist als Abschluß der Behandlung eine **stabilisierende Operation** mit Spanverriegelung angezeigt; ebenso wie in der Ausheilungsphase. Denn entscheidend für den Kranken ist es nicht nur, daß die Entzündung zur Ruhe gekommen ist, sondern daß er für die Funktion eine schmerzfreie belastungsfähige Extremität oder Wirbelsäule hat, möglichst ohne orthopädischen Behelf. Durch die Frühoperation mit Ausräumung von Sequestern, zur Perforation neigenden Abszessen oder Beseitigung von bereits bestehenden Fisteleiterungen werden oft erst Verhältnisse geschaffen, die Spanverriegelungen ermöglichen.

Eine Sonderstellung nimmt wieder das **Kniegelenk** ein. Die Destruktion am Knochen soll nicht erst abgewartet werden. Die subtotale Synovektomie leistet Gutes, und selbst wenn die bisherigen Ergebnisse keine Dauerergebnisse bleiben sollten, so kann doch für Jahre eine wesentliche Funktionsbesserung erwartet werden, — eine Indikationseinstellung, die auch für viele andere Gelenkoperationen besteht. Bemerkenswert ist, daß die Gelenkfunktion sich auch dann noch bessert, wenn bereits begrenzte Entzündungsherde an den Gelenkflächen vorliegen und eindrucksvoll ist, daß sich nach der Operation die Blutsenkung trotz Aufnahme von Bewegungsübungen bessert, ebenso der Allgemeinzustand (Abb. 2).

Ein besonders dankbares Gebiet der operativen Frühbehandlung ist die Ausräumung der abgegrenzten **parartikulären Herde,** ebenso wie beim Brodie-Abszeß. In letzter Zeit hat Hohmann wieder darauf hingewiesen, daß parartikuläre Herde eine große Gefahr für das Gelenk bedeuten, insbesondere die Pfannendachherde am Hüftgelenk, die relativ bald zum Einbruch, zur Pfannenwanderung und Zerstörung des Hüftgelenkes führen. Besteht nicht damit die klare und dringende Forderung, die Herde rechtzeitig zu beseitigen? (Abb. 3—4).

Leicht zu erreichende **Knochenherde,** wie an Rippen, am Trochanter, am Sitzbein usw., werden im allgemeinen häufiger operativ angegangen und bedürfen keiner besonderen Besprechung. Aber auch hier gilt der Grundsatz, die Wunde schließen und nicht mit dem sogenannten „Sicherheitsdrain" den Erfolg sicher gefährden. Herde am Iliosakralgelenk, besonders mit Sequestern, neigen zur Abszedierung und Perforation. Sie sind relativ leicht zu erreichen, und es ist zweckmäßig, den Defekt mit Spongiosa auszufüllen. (Abb. 5).

*) Die Abb. s. S. 1617 und 1618.

Bei **ausgedehnten Destruktionen** am Hüftkopf und Oberarmkopf kommt man nicht herum, bei Ausräumung des Senkungsabszesses auch den destruierten Knochen mit zu entfernen. Im allgemeinen soll man aber mit der Resektion des Hüft- und Oberarmkopfes möglichst zurückhaltend sein, da die knöcherne Versteifung bei leerer Gelenkpfanne oft ausbleibt und die Voraussetzungen zu einer späteren Arthrodese wesentlich ungünstiger sind.

Bei der **Spondylitis** scheint folgende Behandlungsrichtlinie zweckmäßig: 1. konservativ mit Ruhigstellung und Tuberkulostatika bei Frühfällen, 2. operative Frühbehandlung in der Destruktionsphase und 3. paraspinöse Spanverriegelung in der Modifikation von Max Lange nach Henle-Albee in der Ausheilungsphase — und auch nach operativer Herdausräumung, wenn keine ausreichende Konsolidierung eingetreten ist.

Mit der operativen Frühbehandlung wird die Behandlungszeit wesentlich abgekürzt. Bei entsprechender Indikationsstellung und Operationstechnik liegen die Komplikationen weit tiefer, als im allgemeinen angenommen wird, und sind nicht höher als bei extrafokalen Eingriffen. Abgeschlossene Kavernen und Sequester sind ein Hindernis zur knöchernen Ausheilung, mit der Ausräumung wird die Blockbildung beschleunigt oder erst ermöglicht (Abb. 6 und 7). Große **Senkungsabszesse** sind eine klare Indikation zur operativen Ausräumung, womit die Gefahr der Perforation mit Mischinfektion und Fisteleiterung beseitigt wird. Zur Abszeßausräumung gehört die Herdausräumung unbedingt hinzu, um ein Rezidiv zu vermeiden. Ebenso muß bei alten fistelnden Spondylitiden mit der Fistel auch der Knochenherd ausgeräumt werden.

DK 616.71 - 002.5 - 089 + 616.72 - 002.5 - 089

Summary: The author considers the early operative treatment of extrapulmonal tuberculosis as an improvement of therapeutic possibilities. Conservative measures and especially the extra- and paraarticular operations are still justified.

The essential factor is the establishment of indication: In the early stage immobilization, general and climatic measures, as well as administration of tuberculostatics are beneficial. In the destructive stage and especially in cases of cold abscess with tendency to perforation early operative measures are necessary. In the healing stage stabilizing operations are indicated, which may also be carried out as a final measure after early operation.

Résumé: Le traitement opératoire précoce peut être considéré comme un enrichissement des possibilités thérapeutiques dans la tuberculose extrapulmonaire, bien que les mesures conservatrices et surtout les opérations extra- et para-articulaires gardent justement leur importance.

La chose la plus importante est l'établissement de l'indication: au début mise au repos, traitement général et climatique ainsi que l'utilisation des tuberculostatiques. Durant la période de destruction et surtout quand il existe des abcès migrateurs qui ont une tendance à perforer, opération précoce et à la période de guérison opération stabilisatrice qui peut être aussi indiquée pour achever le traitement après une opération précoce.

Anschr. d. Verf.: Stetten a. k. M., Heilstätte Heuberg, Südbaden.

Aus der II. Med. Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Grunke*)

Die Muskeladenylsäurebehandlung kardiovaskulärer Erkrankungen

von Doz. Dr. med. *Gerhard Heidelmann*

Zusammenfassung: Bei 147 Patienten mit organischen und funktionellen Kreislaufkrankheiten wurde eine Behandlung mit Muskeladenylsäure (AMP) durchgeführt. Nur in 33 Fällen war kein überzeugender therapeutischer Effekt feststellbar. Besondere Bedeutung kommt der AMP bei der Therapie der Angina pectoris infolge Koronarsklerose und bei der Behandlung des orthostatischen Symptomenkomplexes zu. Die pathophysiologische Störung wird dabei weniger beeinflußt; es tritt aber eine ganz überzeugende Besserung der subjektiven Beschwerden ein. Bei Angioorganopathien der Extremitäten und bei Störungen auf der Basis der angiopathischen Reaktionslage ist die Wirkung der AMP etwa gleichwertig zu anderen gefäßerweiternden Medikamenten. Auf Grund der Angaben in der Literatur und eigener Untersuchungen (Ekg., Schellong-Test, Hauttemperaturmessungen, Hautwiderstandsmessungen) wird gezeigt, daß der kurzfristige vasomotorische Effekt der AMP nicht für den therapeutischen Erfolg verantwortlich zu machen ist.

Bereits bald nach der Entdeckung der zentralen Stellung des Adenylsäuresystems im Muskelstoffwechsel (Lohmann; neue Zusammenfassungen: Schumann, Pendl, Herbrand-Jaeger) vor etwa 25 Jahren berichteten über Erfolge bei der Behandlung der Angina pectoris mit Adenosintriphosphorsäure (ATP) v. Bergmann, Sommer und Staudt; diese Arbeiten blieben jedoch wenig beachtet, da mit den Verbindungen des Adenylsäuresystems bei experimentell-klinischer Prüfung keine befriedigenden meßbaren Effekte erzielt werden konnten (Hartmann). Die Wirkung zahlreicher Organextrakte, die Adenylsäuren in zu geringen Konzentrationen enthielten, blieb wenig überzeugend. Erst die neueren Arbeiten von Dubois-Ferrière, Hegglin u. a. (4, 11) brachten bei Verwendung chemisch reiner Substanzen in höherer Dosierung eine Wendung der Einstellung des Klinikers. Zunächst wurde meist noch die energiereichste Verbindung, ATP, benutzt. Einzelbeobachtungen ließen vermuten, daß auch der **Muskeladenylsäure** (Adenosinmonophosphorsäure = AMP) ein therapeutisch gleichwertiger Effekt zukommt. Unsere klinischen Studien wurden vor 2 Jahren zunächst mit ATP[1]) begonnen; nachdem wir uns aber von der Wirkungsgleichheit der AMP überzeugt hatten, haben wir in den letzten 1½ Jahren nur noch AMP[1]) verwendet.

AMP wurde sublingual bzw. rektal (3mal tgl. 10 mg) oder parenteral (i.m. und i.v. 20 mg, intraarteriell bis 40 mg) gegeben. Im allgemeinen kann man aus noch zu besprechenden Gründen auf die i.v. Injektion verzichten. Nur die organischen Erkrankungen behandelten wir zum größten Teil stationär. Die Beurteilung der therapeutischen Wirkung erfolgte erst nach Entlassung aus der Klinik und entsprechender Belastung im täglichen Leben, wobei ambulant die Behandlung fortgesetzt wurde. In vielen Fällen erfolgte Kontrolle durch Behandlungspause bzw. durch Plazebopräparate (im einfachen Blindversuch), wobei der erzielte therapeutische Erfolg als echter Arzneimitteleffekt meist erkannt wurde.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die von uns erzielten **Erfolge** bei 147 ambulant bzw. stationär mit AMP behandelten Kranken.

Nach unseren Erfahrungen stellt die Einführung der AMP einen wesentlichen Fortschritt bei der Behandlung der organisch bedingten Angina pectoris und des orthostatischen Symptomenkomplexes dar.

Es handelt sich bei unseren Patienten mit **Koronargefäßerkrankungen** fast ausnahmslos um sehr schwere Fälle, z. T. um Zustände nach früheren Infarkten bzw. um Komplikationen bei Herzklappenfehlern mit Dilatation und Hypertrophie, die vorher ohne nennenswerten Erfolg mit den üblichen koronargefäßerweiternden Mitteln behandelt worden sind. Es ist uns kein anderes Behandlungsverfahren bekannt, das gleich nachhaltig anginöse Beschwerden beseitigen kann. AMP setzt vor allem

Die mit der AMP-Behandlung erzielten therapeutischen Ergebnisse:

Indikationen	Zahl der Fälle	Beschwerdefreiheit	deutliche Besserung	kein überzeugender therapeutischer Efekt
Angina pectoris				
A. organisch	23	15	7	1
B. vasomotorisch	10	6	2	2
Orthostatischer Symptomenkomplex	36	13	16	7
Organische periphere Durchblutungsstörungen	18	—	15	3
Funktionelle periphere Durchblutungsstörungen	30	12	10	8
Vasomotorische Kephalgien	10	7	1	2
Sonstige Störungen auf angiopathischer Basis	14	5	5	4
Zerebralsklerose	6	—	—	6
	147			

die Anfallsbereitschaft herab, während für den akuten Anfall die Nitritverbindungen das Mittel der Wahl bleiben.

Mit diesem Effekt entsteht aber eine neue Gefahr: der Patient fühlt sich wieder gesund, und bei dem meist lebhaften Temperament der Koronargefäßkranken möchte er schnell wieder seine Berufstätigkeit aufnehmen. Er mutet sich mehr zu, als seinem Gesundheitszustand zuträglich ist. Wir verloren während des Beobachtungszeitraumes nach Erzielung subjektiver Beschwerdefreiheit 3 Patienten, 2 davon unter dem klinischen Bild des frischen Koronarinfarktes. Unsere Untersuchungen gestatten noch keine Rückschlüsse, ob durch die AMP-Behandlung die Lebenserwartung des Koronargefäßkranken verbessert wird. Die Ekg.-Befunde bleiben während und nach AMP-Behandlung unverändert pathologisch. Es ist deshalb zu fordern, daß auch während der AMP-Behandlung der Patient die gleichen allgemeinen Maßnahmen einhält, die bisher für Koronargefäßkranke gelten (Nikotinverbot; mäßige, fettarme Diät; körperliche und nach Möglichkeit psychische Schonung mit ausreichendem Schlaf).

In einzelnen Fällen mußten wir neben der AMP-Therapie eine Behandlung mit Digitoxin oder anderen Digitalispräparaten durchführen. Die Verträglichkeit war im allgemeinen gut; eine mit Sicherheit zu erkennende Wirkungssteigerung der Digitalismedikation durch AMP konnte nicht festgestellt werden. Auch bei einer über Monate fortgesetzten Behandlung mit AMP sahen wir keine Gewöhnung, keine Wirkungsabschwächung und keine Nebenerscheinungen. Der therapeutische Effekt kann etwa ab 3. bis 6. Behandlungstag beurteilt werden; bei Unterbrechung der Therapie hält die subjektive Besserung unterschiedlich lange an (2 Tage bis zu 1 Monat, etwa in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung).

Einzelbeobachtungen:

1. 61j. Sekretärin, jetzt Rentnerin. Seit über 20 Jahren kombiniertes Mitralvitium, wiederholt schwer dekompensiert. Cor bovinum, Stauungslunge, hochgradige Stauungsleber mit Neigung zu Aszites. Erhält seit Jahren täglich 0,1 bis 0,2 mg Digitoxin. Subjektiv vor der AMP-Behandlung wegen ständiger anginöser Beschwerden weitgehend arbeitsunfähig. Im Ekg. hochgradige Veränderungen mit ST-Senkung und diskordantem T. Patientin bekommt seit 2 Jahren laufend AMP und ist damit subjektiv fast beschwerdefrei und kann sogar einer beschränkten beruflichen Tätigkeit nachkommen. Bei Unterbrechung der AMP-Behandlung sofortige Verstärkung der Schmerzen mit Leistungsunfähigkeit trotz gleichbleibender Digitoxinbehandlung.

2. 52j. Autoschlosser, 1953 Vorderwandspitzeninfarkt. 1954 Kur in Bad Elster wegen koronarer Durchblutungsstörung und Adipositas. Kein wesentlicher Erfolg. Auch 1955 und 1956 ist im Ekg. die Infarktnarbe noch sicher erkennbar. Der Patient leidet unter heftigen anginösen Beschwerden, die unter AMP-Behandlung prompt beseitigt werden können.

[1]) Für die Bereitstellung der erforderlichen Versuchsmengen danken wir dem Chemiewerk Homburg A.-G., Frankfurt a. M.
AMP ist als „Phosaden" und ATP als „ATP-Homburg" im Handel.

3. 56j. Angestellte; seit Jahren zervikales Syndrom infolge traumatisch bedingter Subluxation der unteren Halswirbelsäule mit sekundärer Osteochondrose, Hypertonie und anginösen Beschwerden. Im Ekg. sichere Zeichen der Hypoxämie des Myokards. Unter AMP-Behandlung völlige Beseitigung der Herzschmerzen, zervikales Syndrom unverändert. Nach zweimonatiger Behandlung plötzlich aus vollem Wohlbefinden auf dem Heimweg von der Arbeit Herzinfarkt und Exitus letalis.

Beim **orthostatischen Symptomenkomplex** können auch andere Behandlungsverfahren über gleich günstige Resultate berichten und diese durch Normalisierung des Schellong-Testes bzw. des Steh-Ekgs. unter Beweis stellen. Medikamentös wird heute meist eine Behandlung mit Sympathikomimetizis empfohlen. Diese ist aber nur für einige Stunden wirksam, und der Patient benötigt oft zunehmende Mengen seines Kreislaufstimulans. Die gleichzeitige psychische Erregbarkeitssteigerung wird vielfach unangenehm empfunden. Die AMP-Wirkung setzt dagegen nur langsam ein, hält sehr lange an und ruft keine Nebenerscheinungen hervor und wirkt vor allem psychisch nicht erregend. Vielfach sind die Patienten infolge des anhaltenden subjektiven Wohlbefindens sekundär ruhiger und ausgeglichener. Auffallend ist auch hierbei, daß Schellong-Test und Steh-Ekg. während und nach der AMP-Behandlung genau so unverändert pathologisch bleiben wie zuvor.

46j. Hausfrau, hatte vor 3 Jahren akuten Gelenkrheumatismus, der jetzt ausgeheilt erscheint. Es besteht aber noch eine ganz erhebliche Kreislaufregulationsstörung ohne Anhalt für organische Erkrankung der Kreislauforgane: ausgeprägter orthostatischer Symptomenkomplex, Hypotonie, Digitus mortuus bei allgemeiner starker Kälteempfindlichkeit, körperliche Leistungsschwäche und Antriebslosigkeit, so daß der Patientin selbst die Führung ihres kleinen Haushaltes zuviel wird. Sie ist deshalb bereits in mehreren Kliniken gewesen und ohne wesentlichen Erfolg behandelt worden. Wenige Tage nach Beginn der AMP-Behandlung verschwinden alle subjektiven Beschwerden, die Patientin ist völlig leistungsfähig, keine abgestorbenen Finger mehr. Dieser Zustand hält auch nach Absetzen des Präparates zunächst weiter an; nach Monaten allerdings tritt das alte Beschwerdebild wieder in Erscheinung und kann mit gleichem Erfolg durch AMP erneut behandelt werden.

Bei den übrigen von uns überprüften Indikationen tritt die AMP etwa gleichwertig neben andere bereits bekannte Behandlungsmethoden. Es sei deshalb nicht näher darauf eingegangen.

Die Diskussion über den **Wirkungsmechanismus der Adenylsäuren** bei pathophysiologischen Kreislaufzuständen ist noch nicht abgeschlossen: Während manche Autoren (Weicker, Hegglin u. a.) die Auffassung vertreten, daß der Effekt vorwiegend auf der Stoffwechselwirkung beruht, glauben andere eine gefäßerweiternde Wirkung, z. B. auch an den Koronarien und den peripheren Gefäßen (Schimert, Heß), verantwortlich machen zu können. Übereinstimmend wird aber dieser vasomotorische Effekt nur als kurzfristig beschrieben (etwa bis zu 10 Minuten p. Inj.).

Zur **Klärung des Soforteffektes** am Menschen haben wir eine Reihe orientierender klinischer Kreislaufuntersuchungen nach i.v. AMP-Injektion (20 mg) zusammen mit Theil vorgenommen:

1. Elektrokardiografische Befunde:

Bei 10 gesunden jungen Menschen wurde AMP langsam (3min.!) i.v. injiziert: in 8 Fällen trat eine deutliche Pulsbeschleunigung in Erscheinung, die nach 5—10 Min. wieder ausgeglichen war. 5mal wurde eine Abflachung der Nachschwankung beobachtet, die z. T. bis zu 10 Min. anhielt. Die elektrokardiografischen Befunde geben keine Anhaltspunkte für die Annahme einer Durchblutungsverbesserung des Herzmuskels.

2. Kreislauffunktionsprüfung nach Schellong:

Es wurden 8 Patienten untersucht, bei denen neben entsprechenden subjektiven Beschwerden im Ekg. orthostatische Veränderungen nachgewiesen waren. Nach i.v. Injektion fand sich bei 6 Patienten eine weitere Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes, die im Stehen besonders deutlich wurde. Gleichzeitig starke Tachykardie. Auch hier geben die Untersuchungen keinen Anhalt für die Erklärung der therapeutischen Wirkung.

3. Hauttemperaturmessungen:

Nach 20 mg AMP i.v. fanden wir an den Akren der Gliedmaßen ziemlich regelmäßig eine geringe Hauttemperaturerhöhung (Finger durchschnittlich 3° C, Füße 2° C); sie ist somit wesentlich niedriger als bei anderen gefäßerweiternden Medikamenten. Am Stamm wird die Hauttemperatur nur um 0,5 bis 1,0° C erhöht bei subjektivem Wärmeempfinden. Im ganzen ist die Wirkung sehr flüchtig. Bei Prüfung der Arteriolenreaktion an den Händen nach vorheriger Abkühlung (Bestimmung der „mittleren akralen Wiedererwärmungszeit" nach Heidelmann) konnten keine Anhaltspunkte für eine Verbesserung der Erweiterungsbereitschaft der Hautblutgefäße gewonnen werden. Diese Befunde sprechen nur für eine schwache und flüchtige vasodilatierende Wirkung der AMP auf die Hautblutgefäße.

Nach intraarterieller Injektion von 40 mg AMP bei 22 Patienten mit Angioorganopathien konnte an der Hauttemperatur und am Hautwiderstand (Heinicke) keine Sofortwirkung nachgewiesen werden. Es kam zwar zu einer bis zur 56. Minute p. inj. anhaltenden allmählichen Steigerung der Hauttemperatur um etwa 3° C bei gleichzeitigem Anstieg des Hautwiderstandes um etwa 30 Kilo-Ohm. Diese Befunde wurden jedoch sowohl am kranken wie am gesunden Bein und auch nach Injektion von physiologischer NaCl-Lösung beobachtet, so daß wir daraus keinen beweisbaren Einfluß auf die Extremitätendurchblutung im Sinne eines Späteffektes ablesen können.

Betrachten wir diese und die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse, so sind klinische und experimentelle Beobachtungen nicht ohne weiteres übereinstimmend: Hier die erst nach Stunden bis Tagen einsetzende, dann aber sehr ausgeprägte Wirkung auf organische und funktionelle Kreislaufstörungen im Sinne einer Aufhebung des subjektiven Schmerzempfindens bzw. der funktionellen Kreislaufregulationsstörungen, ohne daß die objektiven Befunde irgendwie beeinflußt werden. Auf der anderen Seite die nur sehr flüchtige, mehr oder weniger intensive akute Kreislaufwirkung, die zumindest am Herzen eher auf ein gesteigertes Mißverhältnis zwischen Blutbedarf und Blutangebot schließen läßt. Tatsächlich kommt es bei i.v. Injektion auch beim Gesunden gelegentlich zu Oppressionserscheinungen. Deshalb vertreten wir folgende Ansichten:

1. Die klinischen und therapeutischen Erfolge können nicht in einem unmittelbaren Zusammenhang mit der flüchtigen akuten Kreislaufwirkung der Adenylsäureverbindungen stehen.
2. Die akuten Kreislaufwirkungen sind für den therapeutischen Effekt eher unerwünscht. Wir vermeiden deshalb die i.v. Applikation.

Eigene Untersuchungen, die auf den Befunden von Meiners, Lorenzen und Meyer aufbauen, sind noch nicht abgeschlossen. Diese Autoren beschrieben eine Wirkungsabschwächung der Überträgerstoffe des VNS (Azetylcholin, Adrenalin und Arterenol) durch vorhergehende Applikation von Adenylsäuren. Schon in anderem Zusammenhang haben wir auf die Bedeutung von Stoffwechselprodukten für die Steuerung des peripheren Kreislaufes hingewiesen. Zu diesen sog. Metaboliten gehören u. a. auch die Adenylsäuren.

Ein zweiter Faktor muß noch berücksichtigt werden: AMP und ATP sind sehr energiereiche Verbindungen, die normalerweise unter O_2-Aufnahme erst in der Zelle gebildet werden. Wenn wir diese Stoffe auf dem Blutweg der Zelle zuführen, läßt sich darüber diskutieren, ob nicht der O_2-Bedarf des Gewebes (und damit auch der Blutbedarf) vermindert ist. Voraussetzung dazu wäre allerdings der Nachweis, daß die Adenylsäuren des Blutes ohne wesentliche Veränderungen in die Zelle selbst aufgenommen werden könnten. Dafür fehlen bisher die Beweise, wenn man nicht die Mitteilung von Anders u. a. in diesem Sinne verwerten will: Er fand, daß ATP am normalen und ermüdeten Muskel unwirksam war, am ischämischen Muskel dagegen zu einer starken Leistungssteigerung führte. DK 616.12 - 008 - 085

Schrifttum: 1. Anders, M., Nieschke, W., Dahm, H. u. Taugner, R.: Arch. exper. Path. Pharmak., 217 (1953), S. 406. — 2. v. Bergmann, G.: Dtsch. med. Wschr., 60 (1934), 37, S. 1378. — 3. Dubois-Ferrière, H.: Helv. med. Acta, 18 (1951), 2, S. 84 und 3, S. 192. — 4. Güldenring, P.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 82. — 5. Hartmann, W.: Zschr. klin. Med., 121 (1932), S. 424. — 6. Hegglin, R.: Schweiz. med. Wschr., 81 (1951), S. 1211. — 7. Heidelmann, G.: Zschr. Kreisl.forsch., 41 (1952), 15/16, S. 611. — 8. Heinicke, H.: Dissertation. Halle (1956). — 9. Herbrand, W., Jaeger, K. H.: Das Adenylsäuresystem. Editio Cantor. Aulendorf (1952). — 10. Heß, H.: Klin. Wschr., 33 (1955), 21/22, S. 525. — 11. Kraucher, G. H.: Wien. med. Wschr., 105 (1955), 15, S. 303. — 12. Lohmann, K.: Biochem. Zschr., 282 (1935), S. 120 (dort Hinweis auf frühere Arbeiten). — 13. Lorenzen, N. B.: Dissertation, Jena (1944), zitiert nach Meiners. — 14. Meiners, S.: Pflügers Arch. Physiol., 251 (1949), S. 1. — 15. Meyer, A. E.: Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 213 (1951), S. 154. — 16. Pendl, F.: Myokardstoffwechsel u. Herztherapie. Thieme, Stuttgart (1954). — 17. Schimert, G.: Schweiz. med. Wschr., 81 (1951), S. 598 u. 643. — 18. Schumann, H.: Der Muskelstoffwechsel des Herzens. Darmstadt (1950). — 19. Sommer, W.: Münch. med. Wschr., 82 (1935), S. 292. — 20. Staudt, J.: Therapie Gegenw., 80 (1939), S. 445. — 21. Wagenmann, U., Schmid, E. u. Taugner, R.: Arch.

exper. Path. u. Pharmak., Leipzig, 224 (1955), S. 416. — 22. Weicker, B.: Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 174 (1934), S. 383.

Summary: 147 patients with organic and functional circulatory diseases underwent treatment with adenosine-monophosphoric acid (AMP). Only 33 of the cases revealed no convincing therapeutic effect. AMP is of particular importance in the therapy of angina pectoris following coronary sclerosis and in the therapy of the orthostatic syndrome. The patho-physiological disturbance is hereby less influenced, but a marked improvement of subjective complaints is noted. The effect of AMP in angio-organopathias of the extremities and in disturbances on the basis of angiopathic reactions is equal to those of other blood-vessel dilating medicaments. According to literary data and to own investigations (electrocardiogram, Schellong-test, measuring of skin temperature, measuring of the electric resistance of the skin) it is shown that the brief vasomotoric effect of AMP is not responsible for the therapeutic success.

Résumé: On a traité 147 malades souffrant de maladies circulatoires organiques ou fonctionnelles à l'acide adénosine monophosphorique (AMP). Dans 33 cas seulement on n'a pas observé d'amélioration notoire. L'AMP donne particulièrement de bons résultats dans le traitement des angines de poitrine par sclérose des coronnaires et dans le traitement du complexe symptomatique orthostatique. Les troubles pathophysiologiques sont moins influencés, mais les troubles subjectifs s'améliorent d'une façon tout à fait nette. Dans les angiopathies des extrémités et dans les troubles basés sur un terrain angiopathique l'action de l'AMP est à peu près équivalente à celle d'autres médicaments à action vasodilatatrice. D'après les données publiées par d'autres auteurs et nos propres recherches (E. C. G., test de Schellong, mesures de la température cutanée, mesures de la résistance cutanée), on démontre que l'action vasomotrice fugace de l'AMP n'est pas la cause de son effet thérapeutique.

Anschr. d. Verf.: Halle a. d. Saale, II. Med. Univ.-Klinik, Leninstr. 22c.

Aus der Privatklinik Dr. med. *Heinrich Müller*, München-Thalkirchen (Leitender Arzt i. V.: Oberarzt Dr. med. *H. Leichsenring*)

Das neue Schmerzmittel Aequiton

von Dr. med. *Heinz Pilland*

Zusammenfassung: Das Schmerzpräparat Aequiton wurde einer klinischen Prüfung unterzogen. Wir verabreichten das Medikament entsprechend seiner Zusammensetzung bei verschiedenen Arten von Schmerzzuständen. Es enthält als neuartiges pharmakologisches Prinzip Salicylamid in Verbindung mit Paraaminobenzoesäure. Dadurch erzielte man eine potenzierte Wirkung und verzögerte Ausscheidung von Salicylamid.
Wir verabreichten Aequiton an 84 Patienten. Die Einzelergebnisse wurden zur genauen Übersicht in einer Tabelle zusammengefaßt. Besonders gute Wirkung sahen wir bei schweren Kephalgien, bei Neuralgien und rheumatischen Beschwerden. Auch spastisch bedingte Schmerzen können mit Aequiton erfolgreich behandelt werden. Zuverlässige Wirkung und gute Verträglichkeit beruhen auf der sinnvollen Auswahl der Substanzen. Aequiton besitzt alle Voraussetzungen für die Behandlung komplexer Schmerzzustände.

Die heute gestellten Anforderungen an die Schmerzmittel sind außerordentlich groß. Der moderne Mensch ist mehr denn je geneigt, zur Aufrechterhaltung seines körperlichen Wohlbefindens jeglichen Schmerz rasch zu beseitigen. Dabei ist die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit die maßgeblichste Forderung. Dem Menschen erwachsen aus den derzeitigen Belastungen sogar bestimmte Schmerzkomplexe, die weder Symptom noch Warnzeichen darstellen, sondern selbst zur Krankheit wurden. Bei dieser Gruppe von Schmerzen bestehen wesentliche Zusammenhänge zum vegetativen Nervensystem. Es ist eine Erfahrungstatsache, daß vegetativ labile Menschen bedeutend schmerzempfindlicher sind als solche mit einer ausgeglichenen und entspannten Reaktionslage.

Von den modernen Analgetika erwartet man, daß sie neben guter Verträglichkeit einen breiten Indikationsbereich aufweisen. Dabei ist man zugleich bemüht, Komplexverbindungen mit Opiaten zu vermeiden. Ein wesentliches, gleichzeitig auftretendes Problem ist die oft zu beobachtende Gewöhnung, wodurch das Medikament für den betreffenden Patienten an Wirkung verliert. Man mußte daher durch sinnvolle Kombination Mittel entwickeln, die eine erhöhte und zuverlässige Wirksamkeit besitzen, ohne damit die Grenzen der Betäubungsmittelverordnung zu überschreiten. Ein optimal wirksames Analgetikum sollte möglichst schmerzstillende, krampflösende, entspannende und beruhigende Eigenschaften besitzen. Im Bestreben, ein modernes Schmerzmittel zu erhalten, das diese Grundsätze der Schmerzphysiologie erfüllt, haben wir zunächst, nach bestimmten pharmakologischen Gesichtspunkten, Tabletten mit folgender Zusammensetzung verwendet: Salizylamid, Paraaminobenzoesäure, Dimethylaminophenazol, Papaverin, Atropin, Koffein und Aneurin.

Der damit erreichte analgetische Effekt erfüllte unsere Erwartungen nicht vollständig. Nach längerer Beobachtungsdauer kamen wir zu der Überzeugung, daß ohne sedative Substanz, als wesentlichen Bestandteil, nicht auszukommen war. Eine Verbesserung sahen wir nach Austausch von Atropin gegen Isobutylallylbarbitursäure. Die Firma Südmedica nahm diese Überlegungen zum Anlaß, das Präparat in genannter Zusammensetzung als **Aequiton** in die Therapie einzuführen.

Das Wesentliche und Neue bei diesem Schmerzmittel ist die Verwendung von Paraaminobenzoesäure. Diese ist chemisch gesehen ein entgiftetes Anilin und für den menschlichen Organismus völlig ungefährlich, da es rasch durch die Niere ausgeschieden wird (N. A. Tierney). Außerdem konnte Vonkennel nachweisen, daß unveresterte Paraaminobenzoesäure keine sensibilisierenden Eigenschaften besitzt. Der Wert dieser praktisch indifferenten Substanz besteht in der Potenzierung der Salizylate, deren Elimination gleichzeitig verzögert wird (Th. J. Dry, H. R. Butt).

Behandlung mit Aequiton

Indikation	Anzahl der Fälle	Dosierung	Ergebnisse		
			mit Erfolg	verzögerte Wirkung	zweifelhaft
Organische und funktionelle **Kephalgien**	27	leichte K. 1-2 Tabl.	11	2	2
		schwere K. 2 od. 3 Tabl.	8	3	1
Neuralgien	14	3-4 mal 1 Tabl. pro die	12	2	—
Rheumatische **Muskel-** und **Gelenkschmerzen**	21	3-4 mal 1 Tabl. pro die	9	9	3
Spastische Schmerzzustände	14	mehrmals nach Bedarf 1-2 Tabl.	10	1	3
Dysmenorrhoe	(7)				
Gefäßkrämpfe	(2)				
Spasmen der glatten Muskulatur	(5)				
Postoperative Schmerzzustände	6	3-4 mal 1 Tabl. pro die	5	1	—
Tumorschmerzen	2	1-3 Tabl.*)	—	(2)	—
	84		55	20	9
			65%	24%	11%

*) Bedingte Anwendung s. Text

Von den Salizylaten wurde auf Grund besonders guter Verträglichkeit Salizylamid ausgewählt (A. Becher, J. Miksch). Es besitzt durch die Amidierung der Karboxylgruppe

sehr geringe Toxizität; außerdem entfaltet es neben einem sehr guten analgetischen Effekt sedative Eigenschaften.

Besonders günstig dürfte die Kombination von Dimethylaminophenazon mit Isobutylallylbarbitursäure sein. Durch den Synergismus dieser beiden Mittel vermindert sich die hypnotische Wirkung der Barbitursäure so weit, daß nahezu nur der sedative Einfluß auf die vegetativen Zentren des Hirnstammes erhalten bleibt. Darüber hinaus schwächt Dimethylaminophenazon den Reiz auf die schmerzperzipierenden Rindenfelder des Großhirns ab. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die beiden Einzelbestandteile in sehr geringer Dosis vorliegen, aber durch ihre Potenzierung einen optimalen, analgetischen Effekt gewährleisten.

Papaverin entspannt als myotropes Spasmolytikum die glatte Muskulatur. Damit können Krampfzustände des Magen-Darm-Bereiches, des Uterus und der Gefäße gelöst werden. Diese Wirkung wird noch durch die Koffeinkomponente gesteigert, die speziell zu einer vermehrten Durchblutung führt.

Im Aneurin liegt eine Substanz vor, die pharmakologisch gesehen eine wesentliche Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel des Zentralnervensystems spielt. Die bei Vitamin-B_1-Mangel auftretenden neuritischen Krankheitsbilder sind hinreichend bekannt.

Wir haben im Laufe eines Jahres insgesamt 84 Fälle beobachtet, denen wegen verschiedenster Schmerzursachen Aequiton verabreicht wurde. Zur exakten Beurteilung der Wirkung teilten wir den Schmerzkomplex in 7 wesentliche, hauptsächlich in der Praxis anzutreffende Schmerzformen ein und unterschieden: Organische und funktionelle Kephalgien; periphere Neuralgien; postoperative Beschwerden (einschließlich Tumorschmerz); Phantomschmerzen; rheumatische Muskel- und Gelenkalgesien; Gefäß- und Muskelspasmen; Menstruationsschmerzen.

Bei der **Dosierung** richteten wir uns nach der Art und Stärke des Schmerzes. Es wurde festgestellt, daß es besser ist, sofort die voll wirksame Dosis zu geben, um möglichst frühzeitig einen hohen Salizylatspiegel im Blut zu erhalten. Die Einnahme dieser Initialdosis auf zwei oder drei Einzelgaben in kurzem Abstand zu verteilen, ist nicht ratsam. Für anfallsweise auftretende kurzfristige Schmerzzustände (Kephalgien, Menstruationsschmerzen) genügt meist eine einmalige Verabreichung von 2 Tabletten, in schweren Fällen 3 Tabletten. Chronische Schmerzen erfordern, je nach Ursache, entsprechend höhere Dosierung, im allgemeinen 3—4mal 2 Tabletten täglich.

Die gute **Verträglichkeit** der Tabletten ist besonders hervorzuheben. Wir konnten selbst bei magenkranken Patienten, die wegen verschiedenster anderer Beschwerden Aequiton erhielten, keine Unverträglichkeit feststellen. Trotzdem empfiehlt sich die Einnahme der Tabletten mit etwas Flüssigkeit. Da die Löslichkeit der Tabletten auf physiologische Temperatur eingestellt ist, werden die Inhaltsstoffe rasch resorbiert und der Wirkungseffekt infolgedessen schon nach kurzer Zeit bemerkbar. Schluckempfindliche Patienten waren von der schnellen Zerfallbarkeit der Tabletten und ihrem angenehmen Geschmack befriedigt. Auffällig ist, daß sie sich bei ca. 37° warmem Wasser unter kräftigem Sprudeln spontan lösen.

Aequiton zeichnet sich durch außergewöhnlich rasche und anhaltende **Wirkung** aus. Wir beziehen das besonders auf die eingangs erwähnten potenzierenden Eigenschaften der Paraaminobenzoesäure. Die durch sie protrahierte Salizylsäureausscheidung führt außerdem zu einem verlängerten analgetischen Effekt. Dies zeigt sich besonders an dem Beispiel einer 50j. Patientin (Schwester C.), die wegen einer schweren Koxarthrosis und Arthrosis deformans der Kniegelenke in unserer laufenden Behandlung steht. Ihr wird in 8tägigen Abständen ACTH (10 Einheiten) i.v. mit 500 ccm Dextroselösung verabreicht. Die in der Zwischenzeit wiederkehrenden, relativ starken Schmerzen lassen sich erfolgreich mit Aequiton überbrücken, wobei 1 bis 2 Tabletten täglich völlig ausreichend sind.

Wir haben den Eindruck gewonnen, daß die neuralgischen und rheumatischen Schmerzen auf Aequiton besonders gut ansprechen. Man darf das wohl auf den durch Paraaminobenzoesäure bedingten überhöhten Salizylsäurespiegel in Verbindung mit Aneurin zurückführen. Das konnten wir bei einem 25j. Patienten (Egon L.) mit schwerer Plexusneuritis des rechten Armes auf Grund verschwartender Pleuritis exsudativa nachweisen. Dessen Beschwerden besserten sich wesentlich nach einer 10tägigen Behandlung mit täglich 3mal 1 Tablette Aequiton. Regelmäßig gaben wir Aequiton stationären Patienten, bei denen wegen rheumatischer Erkrankung die Tonsillektomie notwendig war. Wir beabsichtigten damit die Auslösung mesenchymaler Gewebsreaktionen an anderen Organen (Anachorese nach Ascoli) zu verhindern; gleichzeitig wurde der Schluckschmerz mit täglich 3mal ½ bis 1 Tablette deutlich gelindert.

Auch bei den spastischen Schmerzarten (Dysmenorrhoen, Migräne) war der Erfolg durch die spasmolytischen Komponenten des Präparates überzeugend.

In fortgeschrittenen Stadien von Tumorschmerzen reichte die Wirkung von Aequiton nicht aus. Zusätzliche Opiatgaben blieben unentbehrlich, die jedoch geringer bemessen werden konnten.

Während der gesamten Behandlung bemühten wir uns, vorwiegend vegetativ labile Personen außer acht zu lassen, da sie uns, wie Plazeboversuche beweisen, für die objektive Beurteilung der Schmerzausschaltung weniger geeignet erschienen.

DK 616 - 009.7 - 085 Aequiton

Schrifttum: 1. Tierney, N. A.: Effekt der PAB. bei der Tsutsugamushikrankheit. J. Amer. Med. Ass., 131 (1946), S. 280—285. — 2. Vonkennel: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 308. — 3. Dry, Thomas J., Butt, Hugh R. a. Scheifley, Charles, H.: Proc. Staff Meet. Majo Clin., 21 (1946). — 4. Becher, A., Miksch, J., Rambacher, P. u. Schäfer, A.: Klin. Wschr., 39 (1952), H. 40, S. 913—918.

Summary: The analgesic preparation aequiton was subjected to clinical examination. The author administered this medicament according to its composition for the treatment of various kinds of pain. It contains salicylic amide in conjunction with para-aminobenzoic acid as a new kind of pharmacological principle. This results in a potentiated effect as well as in a delayed elimination of salicylic amide.

The author administered aequiton in 84 patients. For a clear explanation the individual results are shown in a table. The effect was particularly pronounced in cases of severe cephalgias, in neuralgias, and in rheumatic complaints. Also pain due to spasm can be successfully treated with aequiton. Reliable effect and favourable tolerance are due to a prudent selection of the substances. Aequiton has beneficial properties for the treatment of complex pain.

Résumé: On a étudié cliniquement l'action d'un analgésique, l'équiton Südmedica, contenant de l'amide salicylique, de l'acide paraminobenzoïque, du diméthylaminophénazol, de la papavérine, de l'acide isobutylallylbarbiturique, de la caféine et de l'aneurine. On a administré ce médicament dans plusieurs genres de douleurs. L'association d'amide salicylique et d'acide paraminobenzoïque représente un nouveau principe pharmacologique. On obtient ainsi une action potentialisée et un retardement de l'excrétion de l'amide salicylique.

On a donné de l'équiton à 84 malades. Les résultats de cette médication ont été présentés sous forme d'un tableau afin d'avoir une vue d'ensemble plus précise des résultats. On a surtout eu de bons résultats dans les céphalées graves, les névralgies et les plaintes de nature rhumatismale. On peut aussi traiter avec succès les douleurs d'origine spastique par l'équiton. L'action sûre et la bonne tolérance sont dues au choix judicieux des substances. L'équiton possède toutes les conditions nécessaires pour le traitement des états douloureux complexes.

Anschr. d. Verf.: München 25, Isartalstr. 84, Privatklinik Dr. H. Müller.

Auswärtiger Brief

Über das medizinische Paris (II)

von Privatdozent Dr. *Walter Trummert*

Zusammenfassung: Die wirtschaftliche Situation der französischen Ärzteschaft ist als sehr befriedigend anzusehen, trotz einer starken Sozialisierungstendenz im Gesundheitswesen. Es gelang, den freiberuflichen Charakter des Arztes zu wahren, selbst im Krankenhauswesen. — Einige Eindrücke aus dem Krankenhausbetrieb in Paris werden wiedergegeben.

Ein vierteljährlicher Aufenthalt in einem fremden Land (1) führt zwangsläufig dazu, daß der ärztliche Besucher die dortige **Situation seines eigenen Berufsstandes** kennenlernt, um so mehr, wenn er täglich mit Kollegen zusammenkommt.

Der französische Arzt erfreut sich unter seinen Mitbürgern einer höchst angesehenen Stellung. Ein „medizinisches Proletariat" gibt es in seinem Land nicht. Als einziger unter den akademisch Graduierten wird der Arzt mit „docteur" angeredet, während der Doktortitel der Juristen, Philosophen usw. in der Öffentlichkeit überhaupt nicht geführt wird (sogar gesetzliches Verbot!); diese Akademiker werden lediglich mit „monsieur" angeredet, wie ja überhaupt der Franzose Titel selten gebraucht. Auch der Professortitel tritt in der Anrede kaum in Erscheinung. Im Verkehr der Ärzte untereinander und insbes. im Krankenhaus werden keinerlei Titel verwendet, auch nicht vom Pflegepersonal gegenüber ihren ärztlichen Vorgesetzten.

Die Ausübung der Heilkunde ist, wie bereits gesagt, nur für einen „docteur en médecine", der französischer Staatsangehöriger ist, erlaubt; außerdem muß jeder Arzt in den „Ordre National des Médecins Français" aufgenommen und in der Ärzteliste des für ihn zuständigen Gerichts, wie auch des örtlichen Gesundheitsamtes eingeschrieben sein, bevor er beruflich tätig wird. Weitere Voraussetzungen zur uneingeschränkten Praxisausübung gibt es nicht, insbes. keinerlei Notwendigkeit einer Kassenzulassung. (Durch strenge Examina während des Studienganges wird praktisch ein ausreichender Numerus clausus erzielt. Nur in einigen großen Städten besteht ein gewisser Arztüberschuß.)

Jeder Arzt ist sowohl berechtigt als auch verpflichtet, jedermann zu behandeln. Auch die Spitzen der ärztlichen Wissenschaft üben Kassenpraxis aus, wenn sie überhaupt außerhalb ihres Instituts oder ihrer Klinikabteilung tätig sind. (Über die speziellen Verhältnisse der Arzthonorierung im Krankenhaus werden wir noch kurz berichten.)

Kurpfuscher werden in Frankreich gesetzlich nicht geduldet. In der Tat sind aber viele Tausende illegaler Krankenbehandler am Werk (die sich stolz als „guérisseurs" = Heiler bezeichnen und die verschiedensten Methoden anwenden). Eine Strafverfolgung wegen unberechtigter Ausübung der Heilkunde erfolgt zumeist in der Weise, daß der „Ordre des Médecins" als Nebenkläger auftritt, da sonst überhaupt kaum ein Verfahren zustande käme. Die Gerichte befassen sich nur recht ungern mit medizinischer Materie; das gilt auch für die Verbreitung unzulässiger Heilmittel und Geräte: so sahen wir z. B. in manchen Apotheken einen verbotenen Apparat zum Selbstmessen des Blutdrucks angepriesen. — Als Kuriosum sei erwähnt, daß in Elsaß-Lothringen, ein Vermächtnis aus der deutschen Zeit, noch legalerweise einige betagte Heilpraktiker amtieren („praticiens libres de la médecine").

Die Flut pseudo-wissenschaftlicher Publikationen über medizinische Fragen ist in Frankreich ungeheuer und bildet ein Problem, das die Ärzte sehr beschäftigt. Es gibt nicht nur ständige medizinische Beilagen in manchen beliebten Wochenendblättern, in welchen ein wüstes Sammelsurium von Sensationsnachrichten zusammengetragen wird, sondern auch einige Spezialzeitschriften, die sich ausschließlich mit medizinischer Laienpublizistik befassen und in großen Auflagen an den Kiosken vertrieben werden. Die seriöse Presse dagegen hat namhafte Wissenschaftler als ständige ärztliche Mitarbeiter, wodurch eine wirklich vorbildliche Berichterstattung ermöglicht wurde. Die Organisation der medizinischen Fachpresse unterhält darüber hinaus eine eigene Informationsstelle für die Tagespresse, bei der diese sich Auskunft und Rat holen kann.

Die Standesvertretung der Ärzte liegt in Händen des 1940 durch Gesetz geschaffenen „Ordre National des Médecins". Diese Organisation erfreut sich eines hohen Ansehens und konnte sich gegenüber allen Angriffen stets behaupten, trotzdem sie ja eine Schöpfung der Vichy-Regierung war. Sie ist insbes. Träger der ärztlichen Berufsgerichtsbarkeit, die sehr streng gehandhabt wird. Trotz einer sehr weitgehenden Sozialisierungstendenz im Gesundheitswesen ist es dem „Ordre" gelungen, die drei kardinalen Freiheiten des französischen Arztes unangetastet zu halten:

1. Absolute Freiheit der Arztwahl, bes. in der Sozialversicherung (und zwar auch Ausschluß jeder regionären Abgrenzung),
2. absolute Freiheit in der Verordnung von Arzneien und anderen Kurmitteln,
3. direkter Verkehr zwischen Arzt und Patient, d. h. Ausschluß eines „zahlenden Dritten", wodurch insbes. eine klare juristische Lage und die strikte Wahrung des Berufsgeheimnisses erzielt ist!

Der derzeitige, von der Ärzteschaft gewählte Präsident ist der Pariser Ordinarius für gerichtliche Medizin, M. Piedelièvre.

Auf regionaler Basis gibt es noch weiterhin, als eine Art gewerkschaftliche Vertretung der Ärzte zur besonderen Wahrung wirtschaftlicher Belange, die **„syndicats"**. Es ist erstaunlich, was diese Organisationen in Verhandlungen mit den Sozialversicherungen zustande gebracht haben, wobei sie allerdings nachdrücklich vom „Ordre" unterstützt wurden. — Auch die wissenschaftlichen Gremien, wie die „Académie Nationale de Médecine", die verschiedenen fachärztlichen Vereinigungen und diverse politische Arbeitskreise von Ärzten haben in Standesfragen, wie auch in Fragen der Gesetzgebung mit gesundheitspolitischem und sozialem Einschlag sehr oft erfolgreich mitgesprochen. Der Ärztestand ist in Frankreich überhaupt politisch sehr aktiv und hat der Republik eine Reihe bedeutender Staatsmänner geschenkt, wovon nur der energische Georges Clemenceau erwähnt sei.

Die wirtschaftliche Situation des französischen Ärztestandes ist, trotzdem man häufig von einer Überfüllung spricht, recht befriedigend. Das durchschnittliche jährliche Arzteinkommen wird von den Finanzbehörden derzeit auf $1^1/_2$—3 Millionen Francs veranschlagt. (Die Kaufkraft ist schwer auszudrücken; 100 frs. haben zwar etwa den Kurswert von 1,— DM, doch sind viele Gegenstände des täglichen Lebens in Frankreich teurer anzusetzen, besonders, wenn Arbeitslöhne einkalkuliert sind.) Die Steuerlasten sind wohl fast ebenso beträchtlich wie bei uns; während die gesetzlichen Mieten relativ niedrig liegen, ist die Raumfrage besonders für den Anfänger schwierig, da man Wohnungen zum vorgeschriebenen Tarif praktisch nicht mieten kann, sondern zu Phantasiepreisen als Eigentum erwerben muß. Die Bezahlung des ärztlichen Hilfspersonals entspricht etwa unseren Sätzen; Praxisvertreter bekommen im allgemeinen 50% der tatsächlichen Reineinnahmen.

Die Honorierung der ärztlichen Leistungen war kürzlich wieder der Gegenstand heftiger Debatten. Dazu ist zu sagen, daß in Frankreich jeder Arbeitnehmer (auch mit höchsten Einkünften) sozialversicherungspflichtig ist und die „Privatpraxis" in unserem Sinn also nur mehr einen eng umschriebenen Personenkreis umfaßt. Bestrebungen sind im Gange, auch für diese „letzten Privatpatienten" den Tarif der Sozialversicherung

als verbindlich einzuführen, wobei nur „die Spitzen der medizinischen Wissenschaft“ nicht gebunden sein sollten. Dagegen erhob sich ein Proteststurm; die Ärzteschaft verbat sich nachdrücklich die Spaltung der Heilkunde in eine Medizin der Armen und eine Medizin der Reichen! Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß das erwähnte Projekt nicht in der ursprünglichen Form durchkommen wird, wenn auch eine gewisse Einbuße in der Nichtkassenpraxis unvermeidlich sein wird.

Wie erwähnt, hat auch der Kassenpatient direkt mit seinem Arzt abzurechnen; es werden ihm von seiner Versicherung 80% der Auslagen rückvergütet (außer bei Zahnersatz und einigen wenigen Leistungen, für die ein viel geringerer Prozentsatz gewährt wird). Es wird grundsätzlich nach Einzelleistung honoriert, wobei allerdings, nach Ansicht vieler Ärzte, „manuelle Leistungen“ ungleich höher bewertet werden als die „intelektuelle Leistung“, wie überhaupt die Tarife als zu niedrig angesehen werden.

Nachstehend einige Beispiele (von den Kassen festgesetzter Tarif); geringe regionale Abweichungen sind möglich.

Beratung	400 frs.	unkomplizierte Entbindung	9600 frs.
Hausbesuch	520 frs.	Bluttransfusion	2000—3000 frs.
Sonntagsbesuch	880 frs.	Kilometergebühr	40—60 frs.
Nachtbesuch	1200 frs.		

Die „syndicats“ der Pariser Ärzte, welche o. a. Tarif als unzureichend betrachten, beschlossen kürzlich, daß ihre Mitglieder einen um 50% höheren Satz liquidieren werden. Diese Erhöhung wurde von den Aufsichtsbehörden (nicht von den Kassen!) anerkannt und die Differenz wird seitdem von den Patienten getragen. Es ist leicht verständlich, daß derartige Umstände von keinem der Beteiligten mit Zufriedenheit hingenommen werden.

Krankenhausärzte und ehemalige Klinikassistenten der Universitätsstädte erhalten das 3fache der Konsultationsgebühr, wenn sie von einem Kollegen als Konsiliarius gebeten wurden; wurden sie direkt vom Kranken in Anspruch genommen, so haben sie keinen Anspruch auf höhere Honorare als jeder andere Arzt.

Die Krankenhauskosten liegen für unsere Verhältnisse sehr hoch, der Verpflegungstag in Paris kostet zur Zeit ca. 30,— DM (wobei der Kassenpatient auch hier 20% selbst tragen soll, was jedoch oft auf Fürsorgeeinrichtungen abgewälzt werden muß oder durch Zusatzversicherungen gedeckt wird). Klasseneinteilung und insbes. Privat- (Separat-) Stationen gibt es in den öffentlichen Pariser Krankenhäusern nicht.

Die Besoldung der Krankenhausärzte (die weder Beamte noch Angestellte, sondern eine Art „freiberuflicher Mitarbeiter“ sind) erfolgt aus einer autonomen Kasse, in welche die von der Krankenhausverwaltung vereinnahmten Honorare für ärztliche Leistungen in nahezu voller Höhe überwiesen werden. Ein Krankenhausinternist (Chefarzt) erhält aus dieser Kasse in Paris derzeit etwa 175 000 frs. im Monat, ist also durchaus auf seine eigenen Praxiseinnahmen noch angewiesen, um bei dem hohen Preisniveau des Landes einen gutbürgerlichen Lebensstandard aufrechterhalten zu können; es besteht übrigens auch kein Pensionsanspruch gegenüber dem Krankenhausträger. — Die Chirurgen und bestimmte Fachärzte, wie z. B. die Röntgenologen, haben eine eigene Honorarkasse, die erklärlicherweise viel höhere Gehälter ermöglicht.

Ein Klinikassistent (Facharzt) erhält in Paris zur Zeit etwa 12—18 000 frs., ist also noch mehr auf seine eigene Praxis angewiesen als sein Chef. — Die „internes“, ältere Studenten, die Assistentendienst tun, erhalten dagegen 75—85 000 frs. pro Monat, ihre jüngeren Kollegen (externes) 15—22 000 frs. im Monat und freie Verpflegung.

Das Halbtagssystem der Krankenhäuser sah sich in der letzten Zeit starker Kritik ausgesetzt: Einerseits von seiten des Publikums wegen gelegentlicher Mißstände (so ist für die zahlreichen Pariser öffentlichen chirurgischen Krankenabteilungen jeweils nur ein älterer Chirurg als Diensthabender eingeteilt, der natürlich recht symbolisch wirkt, in Wirklichkeit funktioniert aber, wie ich mich überzeugen konnte, das im ersten Teil unseres Berichtes näher geschilderte Halbtagssystem einschließlich des Nachtdienstes erstaunlich gut). — Andererseits wurde aber auch von seiten der Ärzteschaft der Wunsch nach einer organisatorischen Änderung des krankenhausärztlichen Dienstes laut, mit dem Ziel der ganztägigen Beschäftigung. Schwierigkeiten ergeben sich aus der typisch französischen Abneigung gegen Verbeamtung, d. h. die Ärzte wollen auch in einem neuen System, freiberuflich bleiben. Aus diesem Grunde werden für die Dauer von 2 Jahren in Paris erst einmal versuchsweise einzelne Krankenabteilungen ganztägig organisiert.

Es gibt 2 Arten davon: 1. fonction temps plein: alle Ärzte sind den ganzen Tag im Krankenhaus und üben praktisch keine eigene Praxis mehr aus, außer Konsiliarpraxis. Sie halten jedoch (nach 18 Uhr) eine Sprechstunde pro Woche im Krankenhaus auf eigene Rechnung, zu der auch Kranke ohne Überweisung kommen können. In diesem System erhält ein Chefarzt 4 Millionen frs. pro Jahr, die Assistenten 2—3 Millionen.

2. service temps plein: hier ist noch mehr als bei 1. der freiberufliche Charakter der Ärzte gewahrt, die sich untereinander in der ganztägigen Krankenhaustätigkeit abwechseln; vormittags ist die gesamte Belegschaft anwesend, nachmittags entweder der Chef oder einer seiner älteren Assistenten, und zwar mindestens für 3 Stunden. Jegliche eigene Praxis außerhalb des Krankenhauses bleibt gestattet. Als Sondervergütung werden pro Nachmittag 3000 frs. bezahlt, für Assistenten 2000 frs.

Es wurden auch weitere Pläne diskutiert, insbes. die Schaffung von Privatstationen (etwa nach deutschem Muster); das Wesentliche ist jedoch, daß die Ärzte sich fast durchwegs darüber einig sind, daß auch unter einem etwa veränderten System der Charakter des freien Berufes gewahrt bleiben soll.

Neuerdings sind auch in Frankreich **Facharzttitel** eingeführt worden, was es bisher nicht gegeben hat. Allerdings gibt es auch künftig weder einen Facharzt für innere Medizin noch einen für Chirurgie. (Diese Qualifikationen werden nach wie vor auf dem bereits beschriebenen Wege der Tätigkeit als „externe“, „interne“ und „chef de clinique“ nachgewiesen, wobei auch nach dem etwaigen Ausscheiden aus dem Krankenhaus diese Titel unter Zusatz des Wortes „ancien“ = ehemalig weitergeführt werden dürfen.) Dagegen kann man sich nach abgeschlossenem Medizinstudium außerhalb der Krankenhauslaufbahn, z. B. als Dermatologe, Röntgenologe usw., spezialisieren; der Facharzttitel wird nach 3—4jähriger, in Form von Halbtagskursen durchgeführter Ausbildung und nach Ablegung jeweiliger Jahresschlußexamina erworben. (Diese Kurse ähneln sehr dem Studentenunterricht; eine praktische Tätigkeit als Assistent ist dabei für den Facharztkandidaten nicht vorgesehen, außer Ferienvertretungen.)

Während vor noch nicht allzulanger Zeit in Frankreich relativ strenge Kriterien für Krankenhausaufnahme üblich waren, ist die Quote der stationär behandelten Patienten in stetem Steigen. Damit kommen auch viele sogenannte Bagatellfälle zur Einweisung bzw. Kranke mit mangelnder häuslicher Pflege. Es besteht daher Bettenknappheit, insbes. für langwierige Pflegefälle.

Die technischen Arbeitsbedingungen in den Kliniken unterscheiden sich nicht wesentlich von den deutschen Verhältnissen; zumindest in den Provinzkrankenhäusern scheint es uns, daß man in Frankreich mit noch viel bescheideneren Mitteln auskommen muß als bei uns. — Die sehr rührige Zentralverwaltung der Pariser Krankenanstalten („Assistance Publique“) ist eifrig daran, sowohl eine ständige Verbesserung der bestehenden Einrichtungen gemäß dem Stand der Wissenschaft und Technik durchzuführen, als auch notwendige neue Fachabteilungen bzw. Erweiterungen derselben zu schaffen. Die Anpassung zahlreicher „historischer“ Spitäler von Paris an neuzeitliche Bedürfnisse ist dabei eine der größten Sorgen, worüber wir bereits früher kurz berichtet hatten (2). Bei unserem letzten Besuch sahen wir insbesondere in dem altehrwürdigen Hôtel-Dieu,

gegenüber der Kirche von Notre-Dame im Stadtzentrum gelegen, neue Gebäude im Betrieb, insbesondere das hochmoderne Diagnostik- und Behandlungszentrum für Lungenkrankheiten, welches Prof. M. Bariéty geschaffen hat. Dieses Zentrum wurde durch geschickte Ausnutzung eines der zahlreichen Nebenhöfe des alten Gebäudes errichtet; in dem Haupthof wußte man sich zu helfen, indem man diesen einfach um ein Stockwerk höher gelegt hat und in dem so gewonnenen Raum (von oben her durch ein Glasdach belichtet) die unbedingt notwendigen neuen diagnostischen Einrichtungen und Ambulanzen des Krankenhauses unterbringen konnte. Der architektonische Charakter des Hauses konnte dabei durchaus gewahrt bleiben (Abb. 1). — Es erhebt sich natürlich bei den

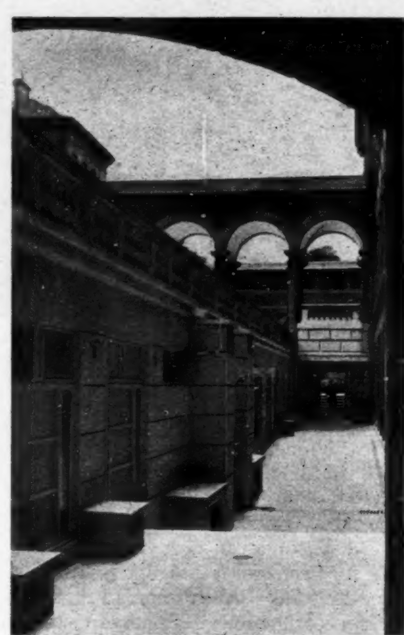


Abb. 1: Neubauten im Haupthof des Hôtel-Dieu (der Bogengang im Hintergrund gehört zum Altbau)

Investitionen in alte Krankenhausgebäude die Frage auch in Paris, ob nicht großzügigere Lösungen am Stadtrand oder überhaupt weit außerhalb viel sinnvoller wären. Die ungeheuren Entfernungen haben aber bisher immer wieder zu einer Erhaltung der Innenstadt-Krankenhäuser veranlaßt, nicht nur der stark ausgeprägte Sinn für Tradition. So wirkt das älteste der Pariser Spitäler, das für die Dermatologen aus aller Welt so vertraute Hôpital St. Louis mit seinen aus der Zeit Heinrichs IV. stammenden Bauwerken (Abb. 2) inmitten der Weltstadt als ein sympathischer Anachronismus. Ähnlich verhält es sich mit der berühmten Salpétrière (3), die erst neuerdings wieder einige modernste Einbauten erhielt, ohne daß äußerlich davon etwas erkennbar wurde (3). Daß natürlich noch vieles dringend verbesserungsbedürftig blieb, wird nicht verheimlicht.

Dies ist natürlich nicht nur ein materielles Problem, sondern auch eine organisatorische und Personalfrage. Der Generaldirektor der „Assistance Publique", Dr. med. Xavier Leclainche, sprach kürzlich in einem bemerkenswerten Artikel (4) unter dem Titel „Man muß das Krankenhaus vermenschlichen!" eine Reihe von Vorschlägen aus, die sich insbesondere an das Pflege- und Verwaltungspersonal wenden. Dabei hatte er im gleichen Zeitpunkt brennende Sorgen: der bisher größte **Streik des Krankenhauspersonals** war in Paris ausgebrochen. Eine Anzahl von Lohn- und Planstellenforderungen hatte den Ausstand von etwa 15 000 Hilfskräften zur Folge; wenn auch das Pflegepersonal (Schwestern und sonstige „diplomierte" Angestellte) weiter ihre Pflicht erfüllten, so entstanden durch diesen wochenlangen Streik doch empfindliche Mißstände, die insbesondere das Funktionieren einzelner operativer Abteilungen stark beeinträchtigten. Aber auch auf den internistischen Abteilungen gab es Schwierigkeiten, besonders für Transporte und Verteilung des Essens; Krankensäle, Flure und Laboratorien zeigten rasch sehr merkliche Mängel an Sauberkeit. Die Mehrarbeit der tapferen Krankenschwestern, die vielfach von den Medizinstudenten freiwillig unterstützt wurden, reichte nur für die dringendsten Notwendigkeiten aus. Der sonst in Frankreich in solchen Fällen übliche Noteinsatz des Militärs war wegen der nordafrikanischen Unruhen nicht möglich, aus

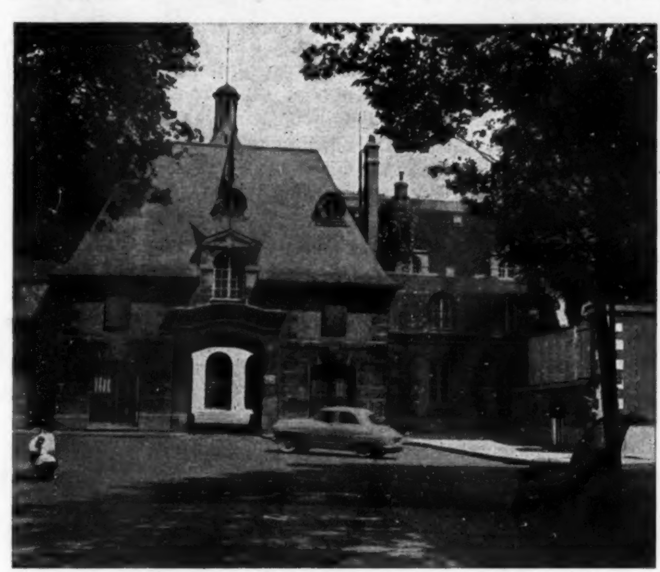


Abb. 2: Hôpital St. Louis

dem gleichen Grunde konnte auch das jetzt unter dem Präsidium von A. François-Poncet stehende Französische Rote Kreuz keine Helfer abstellen. Der Streik wurde konsequent durchgeführt, bis er so unpopulär wurde, daß die Gewerkschaften einlenken mußten. Auch zahllose Plakate der Streikenden (Abb. 3) an den Anschlagsäulen in der Stadt hatten

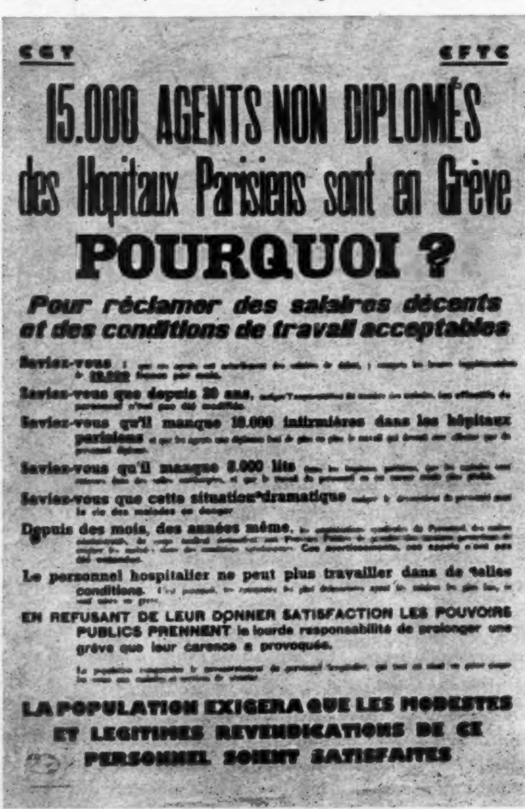


Abb. 3:

die Sympathie der sonst sehr hierfür aufgeschlossenen Pariser Bevölkerung nicht zu erwecken vermocht.

Im täglichen Krankenhausbetrieb auf internistischen Kliniken fiel uns erneut die ungeheure Häufung von Leberzirrhosen auf, die nach der durch den Krieg bedingten Einschränkung des **Alkohol**abusus nun wieder in stetigem Ansteigen ist. Das gleichzeitige Bestehen faßbarer Leberschädigungen wirkt oft erschwerend in der Behandlung der verschiedensten Krankheiten (z. B. Verordnung von Medikamenten mit eventuellen Rückwirkungen auf die Leber!). Aber auch bei den Infektionskrankheiten sahen wir entsprechende Auffälligkeiten: im Hôtel-Dieu die überraschende Zahl von schwersten exsudativen Phthisen, wie wir sie hier kaum mehr beobachten. Die behandelnden Kollegen schreiben den Alkoholschädigungen hierbei eine determinierende Rolle zu. Einen ähnlichen Eindruck hatten wir auch in bezug auf Sepsisfälle, die wir ebenfalls in Paris in einer uns ungewohnten Häufigkeit gesehen haben. — Während die Tuberkulosesterblichkeit in Frankreich seit 1946 um mehr als die Hälfte zurückging, stieg die Mortalität infolge manifester Alkoholschädigungen auf mehr als das 5fache der Zahl von 1946 und übertraf 1955 um fast ein Drittel die Tuberkulosesterblichkeit! Die materiellen Auswirkungen der Invalidität und Behandlungsbedürftigkeit infolge von Alkoholabusus lassen sich statistisch überhaupt kaum absehen. — Die energische Propaganda der Regierung ist daher sehr ernst zu nehmen und hat auch nachweisbare Erfolge im Konsum alkoholfreier Getränke erzielt. Der Aufwand von Werbemitteln der Alkoholproduzenten ist allerdings immer noch spürbarer (Abb. 4).



Abb. 4: Ein Pariser Autobus mit einem offiziellen Antialkohol-Plakat; auf dem Dach findet man aber die Werbung der Apéritif-Firma Dubonnet!

Im Hôpital Claude Bernard sahen wir das **neue Zentrum zur Behandlung von Atemlähmungen,** das Prof. Mollaret seit 1952 mit einem Stab hervorragender Mitarbeiter aufgebaut hat, in vollem Betrieb. Ursprünglich nur für die Poliomyelitistherapie geplant, wurden in dieser Abteilung Erfolge bei der Behandlung von Atemlähmungen verschiedenster Genese erzielt, die manche überkommene Vorstellungen (insbesondere über die Regenerationsfähigkeit neurologischer Ausfälle) zu revolutionieren imstande sind. So sahen wir erstaunliche Fortschritte bei einem Patienten, der nach Leuchtgasvergiftung vier (!) Monate lang im Koma lag und im Engström-Apparat künstlich beatmet worden war; es besteht begründete Aussicht, den Patienten wieder körperlich und geistig praktisch vollwertig herzustellen. Ähnliches sahen wir bei einer Patientin mit komatösem Zustand nach akuter zerebraler Mangeldurchblutung infolge von Luftembolie; der komatöse Zustand mit Notwendigkeit künstlicher Beatmung hatte bei ihr etwa 6 Wochen angedauert. — Die von Mollaret eingeführte Behandlung schwerster Tetanusfälle, ohne Anästhesie, mit maximaler Curarisierung, Tracheotomie und Beatmung im Engström-Apparat erwies sich ebenfalls als sehr erfolgreich und ist ja auch in Deutschland publiziert worden (5). Der organisatorische Aufwand für solche Behandlung ist allerdings bedeutend, insbesondere die laufend nötigen Laboratoriumskontrollen.



Abb. 5: Eingang der psychiatrischen Klinik in Bonneval (bei Chartres)

Die **Psychiatrie** wird im französischen System immer noch zur inneren Medizin gerechnet, wenn auch die klinische Laufbahn der Ärzte nunmehr weitestgehend getrennt verläuft. (Die Neurologie ist inzwischen völlig abgezweigt worden.) — Der in den letzten Jahren erfolgte Aufschwung in der psychiatrischen Therapie, mit seinen Tendenzen zu Optimismus und Aktivität (insbesondere auch in Hinblick auf Arzneitherapie) hatte in Frankreich starke Auswirkungen; es sei daran erinnert, daß das Chlorpromazin in Paris entwickelt worden war. Hervorragende Exponenten der französischen Psychiatrie sind derzeit Henri Ey (Bonneval) und P. Sivadon (Neuilliy s/Marne), die wir in ihren Kliniken besuchen konnten. Moderne Einrichtungen sahen wir insbesondere in Bonneval, das an dem idyllischen Flüßchen Eure bei Chartres gelegen ist; in einer alten Abtei (Abb. 5), die früher eine große Irrenanstalt im Stile Pinels beherbergte, wurde durch geschickte Umbauten eine Spezialabteilung für Narkotherapie geschaffen. Das Grundprinzip Eys und seiner Mitarbeiter ist, eine optimale Ausnutzung aller derzeit in der Psychiatrie eingeführten Methoden zu erreichen. Geeignete Patienten werden für ca. 3 Wochen auf die „Schlafstation" verlegt, die sich möglichst weitgehend von dem gewohnten Milieu der Kranken unterscheiden soll. Jede Einzelheit der Ausstattung ist genau überlegt: die satten Farben des Wandanstrichs; die Form der Möbel; die leise Musik, mit der die Patienten während des Schlafes „berieselt" werden usw. Eine Abhöranlage (über die der Patient aufgeklärt wird) registriert auf Tonband jede seiner Äußerungen während des Schlafes. Psychotherapie wird vorzugsweise in Gruppen durchgeführt, während der Stunden des „Wachseins", wobei besonders Traumanalyse gepflegt wird und die Tonbandaufnahmen ausgewertet werden. Das Experiment von Bonneval wird in Frankreich aufmerksam verfolgt; übrigens würde Dr. Ey sich sehr freuen, häufiger Kollegenbesuch aus Deutschland zu bekommen.

Der Wunsch nach Kontakt mit deutschen Kollegen ist in Frankreich zweifellos in den letzten Jahren ständig reger geworden, und zwar über die rein fachlichen Belange hinaus. Durch weiteren Ausbau des Studenten- und Assistentenaustausches, durch Gastvorlesungen von Hochschullehrern und nicht zuletzt durch den frühzeitigen Aufenthalt von Arztkindern im Nachbarland (woran besonders viele Pariser Kollegen interessiert waren) können engere persönliche Beziehungen wachsen, die sich bestimmt segensreich auswirken. DK 61 (443.611)

Schrifttum: 1. Trummert, W.: Über das medizinische Paris. Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 1368. — 2. Trummert, W.: Über das medizinische Paris. Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 171. — 3. Mollaret, P.: Hospice de la Salpêtrière. Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 508. — 4. Laclainche, X.: Il faut humaniser l'hôpital. Rev. Ass. Publ., Paris, 7 (1956), S. 427. — 5. Mollaret, P.: Zur heroischen Therapie schwerster Tetanusfälle. Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 365.

Summary: The author gives a report on the situation of the medical profession in France. In spite of progressive socialization of the public health service, French doctors have succeeded in obtaining a satisfactory income and in maintaining professional freedom in their medical activities.—Various interesting impressions of the daily work in hospitals are given. The extraordinary significance of liver diseases in France is outlined from the social and clinical point of view.

Résumé: La situation économique du corps médical Français peut être considérée comme très satisfaisante, bien qu'une forte tendance de socialisation est à constater sur le secteur sanitaire. Le caractère de profession libérale a pu être sauvegardé par les médecins, même dans les hôpitaux. — Sont rapportées quelques expériences, faites en visitant certains services hospitaliers Parisiens.

Anschr. d. Verf.: München 9, Wunderhornstr. 8.

Fragekasten

Frage 170: Gibt es bei der Syringomyelie außer Röntgenbestrahlungen und körperlicher Schonung noch eine andere Behandlungsmöglichkeit? Der Patient ist 36 Jahre alt, familiär nicht belastet, hat eine Syringomyelie seit etwa 5 Jahren. Symptome sind bisher Gefühlsstörungen in den Armen und beginnende Atrophie der Handmuskulatur links.

Antwort: Eine andere Behandlungsmöglichkeit außer der Rö.-Bestrahlung gibt es bei der **Syringomyelie** nicht, man muß allerdings die Bestrahlungen öfters wiederholen. Eine wesentliche Voraussetzung ist natürlich, daß die Diagnose zutrifft. Die genannten Symptome mit den Gefühlsstörungen in den Armen und der beginnenden Atrophie der Handmuskulatur lassen mit Sicherheit die Diagnose einer Syringomyelie nicht zu. Zu dieser gehören nämlich in erster Linie die dissoziierten Empfindungsstörungen, d. h. bei praktisch normaler Oberflächensensibilität ist die Kalt-Warm- und Schmerzempfindung entweder aufgehoben oder weitestgehend beeinträchtigt.

Auffallend ist, daß sich bei dem Patienten diese „Syringomyelie" relativ spät manifestiert; im allgemeinen setzt sie nämlich ein in den Entwicklungsjahren. Möglicherweise handelt es sich um einen intramedullären Rückenmarkstumor oder um ein sogenanntes Stiftgliom. Empfehlenswert wäre es, daß der Patient einer eingehenden klinischen Untersuchung zugeführt wird.

Prof. Dr. med. *G. Bodechtel*, München 15, Ziemssenstr. 1.

Frage 171: Ist eine Ostitis (Osteomyelitis) des Unterkiefers nach Extraktion eines vorher wurzelbehandelten und marktoten Zahnes — 5. links unten — ohne irgendwelche vorhergehenden entzündlichen Komplikationen eine schicksalhaft unabwendbare Folgeerscheinung dieser von einem Zahnarzt (kein Dr. med. dent.) vorgenommenen Manipulation, oder kommt eine solche Ostitis, die schließlich erst nach 7 Wochen post extract. durch den Zahnarzt einer fachkieferchirurgischen Universitätsklinik zugeführt wurde, nur dann vor, wenn bei der Extraktion etwa „mehr wie beabsichtigt" mitgenommen wurde?

Kommt es bei solchen Extraktionen zu einer Eröffnung des Markraumes des Unterkieferastes?

Hätten Schmerzen mit Drüsenschwellungen inkl. der Lymphonodi cervical. prof. super. und Sequesterabstoßung (bei sonst völlig sauberer Extraktionswunde) den Behandler nicht auf den Gedanken bringen müssen, es könnte sich hier um eine Komplikation handeln?

Antwort: Jeder „marktote" Zahn kann, ohne akute Erscheinungen zu zeigen, bereits eine (chronische) Ostitis verursacht haben.

Im Anschluß an eine Extraktion ist es möglich, daß eine Ostitis sich zur Osteomyelitis ausweitet, ohne daß der Behandler dafür verantwortlich zu machen ist. **Osteomyelitiden nach Zahnentfernungen** können immer wieder beobachtet werden, und zwar kann eine Infektion des Zahnfaches nach der Extraktion oder auch eine Entzündung der Gingiva in der Umgebung des zu extrahierenden Zahnes auf den Knochen übergreifen und so zu einer Osteomyelitis führen. Besonders das Prämolarengebiet (des Unterkiefers) ist für eine örtliche Osteomyelitis prädestiniert, da hier ausgedehnte Knochenmarksräume gegeben sind. Interradikuläre Septen bei mehrwurzligen Zähnen oder das interdentale Knochenseptum bei knapp aufeinanderstehenden Zähnen, wie das im vorliegenden Falle zwischen 4 und 5 links unten zutrifft, stoßen sich vielfach ab. Dagegen muß ein Eröffnen der Markräume bei einer schwierigen Extraktion oder bei Ausmeißelung keinesfalls eine Osteomyelitis im Gefolge haben.

Lang anhaltende Schmerzen nach einer Extraktion, verbunden mit entzündlichen Erscheinungen im Extraktionsgebiet und einer Schwellung der regionären Lymphdrüsen sind als Komplikationen zu betrachten und berechtigen den Verdacht auf Osteomyelitis. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. *J. Heiss*, München 15, Goethestraße 70.

Frage 172: Durch Übertragung einer ausgeschriebenen Kassenarztstelle war die Verlegung der Praxis und Wohnung nach entfernter Großstadt notwendig. Welche Möglichkeiten der steuerlichen Abschreibung bestehen für die erheblichen Kosten der neuen Wohnung (Baukostenzuschuß usw.)? Wohnung und Praxis mußten aus technischen Gründen getrennt werden, da es keine Möglichkeit gab, in dem ausgeschriebenen Stadtviertel entsprechende Räume für Wohnung und Praxis zusammen zu finden.

Antwort: Die Beurteilung der durch den Umzug und den Neuerwerb der Praxis verursachten Kosten hängt von einer strengen Trennung der Kosten für die Praxis sowie für die Privatwohnung ab.

Die **Kosten für den Umzug der Praxis** sind laufende Betriebsausgaben. Der für Praxisräume geleistete Baukostenzuschuß ist auf die Dauer des Mietvertrages zu verteilen und bei den Betriebsausgaben unter Raumkosten auszuweisen. Handelt es sich um eine Mietvorauszahlung, und erfolgt die Tilgung in Form einer verrechneten Teilmiete, so ist der verrechnete Teil jährlich als Miete auszuweisen.

Bei den Umzugskosten für die Wohnung sowie dem Baukostenzuschuß für die Wohnung handelt es sich um Kosten der privaten Lebenshaltung. Es können jedoch, soferne es sich um einen verlorenen Baukostenzuschuß und nicht um eine Mietvorauszahlung handelt, diese bei Abgabe der Einkommensteuererklärung als außergewöhnliche Belastung nach § 33 EStG geltend gemacht werden, da diese Kosten zwangsläufig erwachsen sind. Inwieweit dann ein steuerfreier Betrag gewährt wird, hängt von der Höhe dieser Aufwendungen und von der Höhe des Einkommens ab. Ein gewisser Prozentsatz ist, nach Steuerklasse und Einkommenshöhe gestaffelt, normale Belastung. Nur wenn diese Kosten diese Grenzen überschreiten, errechnet sich in Höhe des darüber hinausgehenden Betrages ein steuerfreier Betrag.

Soferne Praxis und Wohnung getrennt sind, sind natürlich Fahrten zwischen Wohnung und Praxis, soferne diese nicht mit einem Fahrzeug, z. B. Pkw, vorgenommen werden, das im Betriebsvermögen des freien Berufes enthalten ist, als Betriebsausgaben abzugsfähig. Eventuelle durch diese Trennung sich ergebende Mehrkosten, wie z. B. Telefon in der Wohnung, damit der Arzt auch außerhalb der Sprechstunde erreichbar ist, eventuell in der Wohnung für den freien Beruf noch genutzter Raum sind dann Betriebsausgaben. Es ist nur eine diesbezügliche klare Trennung durchzuführen.

Dr. rer. pol. *G. Würfel-Weiß*, München 19, Gudrunstr. 17.

Referate

Kritische Sammelreferate

Allgemeine Chirurgie

von Prof. Dr. med. *E. Seifert*, Würzburg

Über ein **Ileoxiphopages Zwillingspaar**, das 7 Stunden nach der Geburt erfolgreich operiert und getrennt werden konnte, berichtet Holgate. Das Hauptbedenken gegen den Eingriff war dahin gegangen, daß möglicherweise die Pleurahöhle gemeinsam sein könnte. Dies traf nicht zu. Die Leber, auf 3 cm Ausdehnung zusammenhängend, wies wenigstens eine bindegewebige Scheidewand auf. In diesem Bereich ließen sich die beiden Anteile ohne nennenswerte Blutung trennen. Die Operation dauerte 30 Minuten, und beide Kinder kamen ohne Schaden mit dem Leben davon.

Die **Chirurgie im höheren Lebensalter** verfolgte Meyer-Burgdorff an einem verwertbaren Krankengut von 21 900 Fällen der letzten 30 Jahre. Von diesem befanden sich 3260 Kranke oberhalb des 65. Lebensjahrs, 18 640 unterhalb. Im Alter von über 65 Jahren verhielt sich die Sterblichkeit 1926 fünfmal, 1954 dreimal größer als bei Jüngeren. Die Todesursachen durch Infektion und Lungenstörungen nahmen im Verlauf der Berichtszeit ab, die Thromboembolie aber zu. 1952—1954 hat sie in 6,3% aller über 65jährigen zum mindesten teilweise den Tod verursacht, d. h. etwa 30% aller Todesfälle im Zusammenhang mit Operationen. Die Krankheits- und Operationsfestigkeit im Rahmen einer Altershygiene wird vornehmlich den Lipoidstoffwechsel zu berücksichtigen haben.

Infektion und Infektionsbekämpfung: In der Operationsasepsis wird die **Zuverlässigkeit des Asepsisschutzes** durch ärztliche **Operationsbekleidung** und auch der Verbände unterschätzt. Robertson prüfte infolgedessen die Durchlässigkeit beider in einem Modellversuch; und zwar dadurch, daß er z. B. unter den Operationsmantel (an der Vorderseite des Untersuchten) in einem durchlässigen Beutel fluoreszierendes Pulver unterbrachte. Am Ende der Operation ließen sich im Gewebe des Operationsrocks eindeutig fluoreszierende Massen (im ultravioletten Licht) nachweisen. Gleicherweise war von diesem Pulver auch ein ordnungsmäßiger Bindenverband am Bein innerhalb 24 Stunden durchdrungen worden.

Auf der 3. Chirurgentagung der DDR wurden in der großen, durch den Vortrag von Krautwald eingeleiteten Aussprache „zur Kritik der **antibiotischen Therapie**" einerseits die bekannten Nebenwirkungen (toxisch, allergisierend, spezifisch und unspezifisch usw.) in z. T. bemerkenswerten Einzelheiten besprochen. Es kamen andererseits dann mit Recht auch ernstgemeinte Mahnungen zum Ausdruck, die antibiotischen Mittel allesamt nur in begründeten Fällen, also nicht schon bei jeder postoperativen Fiebersteigerung und nicht wahllos sogleich mit Breitbandmitteln anzuwenden. Um so mehr muß hiervor gewarnt werden, als die Gefahr der Verschleierung der infektionsbedingten Krankheitsbilder groß ist. Außerdem begünstigt jede unnötige Penicillin- usw. Spritze die allerorten steigende Resistenz der Bakterienstämme. Nicht bloß die Verschleierung ist bei dieser Mahnung ins Feld zu führen, sondern auch die Hinauszögerung des Entzündungsgeschehens. Wie Eufinger diesbezüglich berichtet, stellten sich trotz und vielleicht sogar wegen solcher antibakterieller Prophylaxe nach 601 Laparotomien 199mal eitrige Verwicklungen (Bauchdecken- und Douglasabszesse) verzögert ein. Es genügt dann nicht die Betrachtung der Fiebertafel, sondern nur die fortlaufende Überprüfung des örtlichen Wundverlaufs schützt vor dem Übersehen einer Wundinfektion. Mit diesen Beobachtungen steht auch Seulbergers Feststellung im Einklang, wonach Wundheilungsstörungen nach Appendixoperationen sich häufiger gerade bei den „vorbeugend" antibiotisch Behandelten zeigten.

Blutersatz: Beobachtungen an einer großen Reihe **nicht-hämolytischer Transfusionszwischenfälle** (durch anorganische, organische, organismische Fehler bedingt) ließen Flemming erkennen, daß eine vorangegangene Operation eine zusätzliche Belastung mit Häufung dieser Art Zwischenfälle nach sich zieht. Infolgedessen ist zu raten, Vollblut nur zur Vorbereitung zu verabreichen, nach der Operation aber besser Plasma allein zu verwenden. Auch sollten Konserven nicht ganz frisch sein, sondern vor Gebrauch 3 Tage lang gelagert haben. Im übrigen möge vom zentralen Betrieb einer Blutbank nicht nur die Konserve, sondern auch das gesamte Transfusionsbesteck gebrauchsfertig abgegeben werden.

Wird **Zitratblut** zur Übertragung benützt, so flöße man es nicht nur langsam ein, sondern gebe auch Kalziumlösung, da das Zitrat das Blut-Ca aus physiologisch verständlichen Gründen vermindert. Die Bedeutung dieser (nicht neuen) Forderung erhellt aus Howlands Beobachtung, daß sich bei 9 von 253 Kranken, die 2½ Liter oder mehr Zitratblut infundiert erhielten, **Herzkammerflimmern** einstellte.

Bei Prüfung des **Eisenbedarfs der Blutspender** zeigte Matthes, daß Pausen von 4—6 Wochen zu kurz sind, daß vielmehr 10 bis 12 Wochen Wartezeit (bei Frauen 4 Monate) zu fordern sind. Öfter als 4- bis 5mal im Jahr sollte ein Spender nicht herangezogen werden. Auch wird anscheinend die Dosierung der Eisenersatzmenge allenthalben zu gering bemessen.

Plastik: Da sich bei ungenauer, nicht streng i.m. gesetzter Einspritzung von Wismutemulsion sehr lange bestehenbleibende Verhärtungen des Unterhautfettgewebes ausbilden, kann man sich das für kosmetische Zwecke zunutze machen. Gillesberger berichtet über ihre Erfahrungen zur **Glättung von Gesichtsfalten** (Mund, Augenwinkel, Nasen-Lippen-Falte), die mit **Casbis** (Hoechst) bis je Falte nicht mehr als 1 ccm erhalten. Tiefe und Zahl der Kerben und Alter des Kranken sind mitbestimmend für die Dosis: alle 5 mm ein kleines Lager Casbis, doch nicht mehr als insgesamt 2 bis 3 ccm in einer Einzelsitzung.

Ausgedehnte **Hautwundflächen** lassen sich auch aus Dermatomlappen (zweckmäßig vom Rücken) nach Art des **Reverdin-Verfahrens** decken, indem die großen Epidermislappen vor dem Auflegen in zahlreiche Stückchen von Briefmarkengröße aufgeteilt werden (Hardy).

Bei der **Autoplastik von Fettgewebe** muß im allgemeinen mit einem Schwund der Fettzellen bis zu 50% im Lauf der Zeit gerechnet werden; die Schrumpfung dürfte nach 11 bis 12 Monaten beendet sein. Sie wird sich um so sicherer in erträglichen Grenzen halten, je mehr von angrenzender Kutis am Pflanzstück erhalten geblieben ist. Auch empfiehlt Peer, vor der Verpflanzung eine gewisse Entfettung des Kranken zu betreiben, damit die Zahl der übertragenen Fettzellen möglichst groß ist. Man muß jedoch für zuverlässig richtige Lagerung und Gestalt des Fettlappens durch eine entsprechende Nahtsicherung Sorge tragen. In einem Fall von entstellender Hemiatrophia facialis Snyders bewährte sich das.

Geschwülste: Da Elliotts 64jähriger Kranker einen schmerzlosen Knoten unter der Achselhöhlenhaut seit 4 Jahren trug, der bei weiterem Wachstum schließlich dem Durchbruch durch die Haut nahekam, dachte man zunächst an einen krebsigen Lymphknoten von der Brustdrüse aus; dies um so mehr, als man beim Probeschnitt ein Adeno-Ca. erhielt. In Wirklichkeit erwies sich das Ganze aber als ein **Schweißdrüsenkarzinom**, und die Brustdrüse war gesund. Die **Mondersche Krankheit** — an Brust oder Bauch subkutan gelegene derbe Strangbildung mit Spannungsgefühl und Krebsbefürchtung, ohne Fieber oder Hautrötung — ist langwierig, kann zur Rückbildung und Heilung (ohne örtliche Folgen) ein Vierteljahr und länger benötigen. Am wahrscheinlichsten liegt der Erscheinung eine chronische Endophlebitis zugrunde und kein Tumor, wenigstens für die Mehrzahl der Fälle (Grewe).

Bei 50 gesichert an **bösartigen Geschwülsten** Erkrankten und bei 50 Gesunden ließ Triebel 32 einfache, mit den Mitteln der ärztlichen Allgemeinpraxis ausführbare **Reaktionen** (unter gleichen Bedingungen und zum gleichen Zeitpunkt) anstellen, von denen je 26 lückenlos ausgewertet werden konnten. In der Reihe der Proben befanden sich die von Boden, Fonti, v. Brehmer, Takata, Nitsche, das Blutkristallisationsbild, die Gärungsprobe u. a. Das Ergebnis ist ein „Nein" auf die Frage, ob es eine brauchbare Verdachtsdiagnose für die Krebskrankheiten zu Händen des Allgemeinarztes gibt.

Die symptomatische **Behandlung des Krebskranken** trägt Sorge für die allgemeine Kräfteerhaltung (Vitamine, Kost), für die Behandlung der toxischen Anämie und der Begleitinfektion, für Schmerzbekämpfung (Ircodenyl, Butazolidin, Irgapyrin; Alkaloide erst in letzter Linie, da keine Abgewöhnung mehr möglich) und schließlich für psychotherapeutische Führung. Nicht Verlängerung des Lebens und seiner Leiden, sondern die dem Kranken beschiedene Überlebenszeit nach Möglichkeit erträglich zu gestalten, ist das Ziel (Händel).

Dafür, daß **bösartige Geschwülste** in der Tat und ausnahmsweise sich ganz **von selbst zurückbilden** können, bringt Dobson ein Beispiel. Im Alter von 5 Monaten zwang eine ausgedehnte Schwellung an linker Hüfte und Leiste zum Probeschnitt. Die Lichtbilder, die Röntgenaufnahmen und die Abbildungen des feingeweblichen Befundes stimmten überein: Fibrosarkom der Hüfte. 18 Monate später war die Schwellung verschwunden, und heute ist das 16j. Mädchen gesund.

Schilddrüse: An Pascholds 3 Beobachtungen einer **Zungenstruma** (1 von innen, 2 von außen operiert) ergibt sich, daß es in solchen Fällen notwendig sein kann, vor der Operation verläßlich zu entscheiden, ob außer dem Zungenknoten noch anderweitig

Schilddrüsengewebe, z. B. am regelrechten Ort, vorhanden ist. Zu dieser Feststellung eignet sich die Isotopenprobe mit J^{131}.

In Alhaleffs 17 Fällen von **Schilddrüsenkarzinom** waren, z. T. in Mischformen, die drei Hauptarten — differenziertes Ca. (follikulär, papillär), undifferenziert — vertreten. Das Geschlechtsverhältnis war ♂ : ♀ = 2 : 1; bei undifferenziertem Ca. 3,5 : 1. Die papilläre Form betrifft vornehmlich die Altersstufe unter 30 Jahren, die follikuläre Form die Spanne von 30—40 Jahren; bei 40—50 Jahren sind alle drei Formen ungefähr gleichstark vertreten. Knochenaussaat, hauptsächlich Wirbelsäule, fand sich 29mal. Ein Drittel der Kranken hatte schon vorher, d. h. mindestens 10 Jahre lang, einen Kropf gehabt.

Brustdrüse: Das **Pseudolipom** der Mamma stellt eine besondere Form des **Brustdrüsenkrebses** dar; und zwar dadurch, daß ein kleiner Krebs (Ca. solidum, Szirrhus) sich durch das umgebende lipomartige Fettgewebe der Betastungsdiagnose entzieht. Das Pseudolipom findet sich in etwa 10% jener Mammakarzinome, die als Steinthal I zum Arzt kommen. Körner berichtet über 4 derartige Beobachtungen.

Howard fand unter 159 **Milchgangpapillomen der Brustwarze,** die ähnlich wie bei Ca. und auch anderen, gutartigen Brustdrüsenerkrankungen Ausfluß verursachen, nur einmal ein Karzinom. Dennoch kann die diagnostische Entscheidung schwierig sein. Wird sie zugunsten des Milchgangpapilloms gefällt, so genügt die einfache Abnahme der Brustdrüse; selbst wenn dann nachträglich — sehr selten offenbar — ein Ca. festgestellt wird, kann es dabei verbleiben.

Bei seinen 30 Fällen von **Brustwarzenkrebs** (ausgenommen Paget) fand Congdon den Knoten (tastbar in $^{2}/_{3}$) niemals größer als $2^{1}/_{2}$ cm im Durchmesser. Diagnostisch wichtig erscheint auf jeden Fall die Einziehung der Brustwarze (in 50%), die Geschwürsbildung (in $^{1}/_{3}$) und der Ausfluß (in $^{2}/_{3}$), dessen Natur freilich unerheblich ist. Immerhin hatte $^{1}/_{3}$ der Kranken auch Schmerzen. Je nachdem ob die Achsellymphknoten beteiligt sind, soll der Brustdrüsenabtragung auch die Röntgennachbestrahlung folgen. Den bisher 11 bekannt gewordenen **Pageterkrankungen der männlichen Brustdrüse** fügt Friedrich 2 eigene Beobachtungen an.

Von 1200 bei Kilgore radikal wegen **Ca. mammae** Operierten bekamen 41, d. h. 3%, später einen **Tumor** auch **auf der anderen Seite.** Bei den Steinthal-I-Fällen erhöhte sich der Satz auf 4%, also entschieden mehr, als der einseitigen Krebshäufigkeit der Brustdrüse entspricht.

In einer Untersuchung über die fragliche **Hormonabhängigkeit des Ca. mammae** gliedert Pyrah nach östrogen- und androgen bedingten Beziehungen; in der geschlechtsreifen Lebenszeit muß auch nach Eierstocks- und Nebennierenabhängigkeit unterschieden werden. Die Übernahme der Östrogenausschüttung durch die Nebenniere, zumal in der Menopause, erschwert die Hormonbehandlung. Infolgedessen ist auch der Wert der prophylaktischen Eierstocksentfernung, d. h. ihr Einfluß auf die 5-Jahres-Heilung des Ca. mammae, z. Z. noch nicht erwiesen und die Anzeigenstellung durchaus nicht einheitlich. Deshalb erscheint es Schmauß richtiger, sich von vornherein nach der Operation einzustellen auf eine zeitweilige Hypophysenblockade. In diesem Sinn wird empfohlen, 3mal 50 mg Testosteron je Woche zu geben; Erhöhung der Dosis jeden Monat, später auch Verkürzung der zeitlichen Zwischenräume. Eine solche Behandlung, auf 5—6 Monate angesetzt, dürfte zum Schutz gegen Rückfallgefahr genügen, meint Schmauß.

Knochenaussaat des Brustkrebses erscheint bis spätestens zum 5. Jahr nach der Operation (Staley). Die Hälfte dieser aussaatkranken Frauen stirbt innerhalb eines halben Jahres nach Auftreten der Knochenherde. Nach 2 Jahren sind $^{9}/_{10}$, nach 5 Jahren sind alle zugrunde gegangen.

Pearsons Beobachtungen an 75 Kranken mit **Hormonbehandlung ihrer Aussaaterscheinungen** eines Brustkrebses lassen folgende Schlüsse zu: Ohne Rücksicht auf den feingeweblichen Bau ist im geschlechtsreifen Alter zunächst der Eierstock zu entfernen. Wenn dies ohne Wirkung, Entnahme der Nebennieren, wodurch eine Besserung in 45% der Kranken und noch eine durchschnittliche Lebensdauer von $8^{1}/_{2}$ Monaten erreicht wird. Die Nebennierenoperation ist auch für die Menopause das Gegebene. Androgenzufuhr hilft nur in einem Fünftel der Kranken. Die Wirkungsweise ist ungeklärt, aber auch unsicher, da das Geschwulstwachstum gelegentlich auch gefördert zu werden scheint. Immerhin soll dieses Hormon versucht werden, wenn die vorgenannten Operationen abgelehnt werden oder neuerliche Aussaat erfolgt. Östrogen verringerte in einem Drittel der Fälle die Metastasen. Da aber auch dieser Stoff das Krebswachstum anregen kann, ist Zurückhaltung geboten.

Bauch: Der **postoperative Platzbauch** ist nicht an eine bestimmte oder einheitliche Ursache gebunden, sondern folgt aus dem Zusammentreffen verschiedener ursächlicher Umstände (Axhausen); zu ihnen gehören übrigens auch operationstechnische Gesichtspunkte. Das Wesentliche scheint in einer Hinauszögerung der Wundheilung zu liegen. So würde auch die meist rasche Heilung nach Sekundärnaht verständlich. An Stelle dieser wie üblichen Naht nennt del Junco, der unter 11 334 Laparotomien 44mal den Nahtwich errechnete, auch den Notbehelf des breiten Tamponierens. Mir selbst scheint es nicht gut zu sein, denn ich habe noch immer durchgreifend nähen können, fast jedesmal in örtlicher Betäubung.

Magen: Im Tumorgewebe der **Pylorusstenose** der Neugeborenen fand Raia nur geringfügige **Änderungen an den Ganglienzellen,** wogegen bei der idiopathischen Pylorusstenose der Erwachsenen die Zellveränderungen erheblich, ja vielfach bis zur völligen Zerstörung gediehen sind. Die Entstehungsweise der Sphinkterachalasie dürfte somit bei Neugeborenen und bei Erwachsenen ganz verschieden sein. Dem entspricht auch die Behandlung, denn bei Neugeborenen bleibt die Myotomie das bewährte Verfahren, wogegen bei Erwachsenen die **Pyloroplastik** nach Finney angezeigt ist.

Diese Plastik, zusammen mit der Vagotomie, fand Weinberg bei 200 Nachuntersuchten seiner mehr als 500 Operationen wegen Ulcus duodeni in 90% als befriedigend; die Operationssterblichkeit belief sich auf 0,5%. Im übrigen bevorzugt er die subphrenische Vagotomie und für die Darmwandnaht der Plastik die einreihige Naht nach Gambee (s. u.).

Nach Übernähung des **Magengeschwürsdurchbruchs** muß man nach Matheson mit einer zweitmaligen Perforation in ungefähr einem Zehntel der Fälle rechnen, mit der Notwendigkeit einer späteren Nachoperation (Resektion) in einem Drittel (fast ausschließlich Ulcus duodeni). Das sind also bekannte Zahlenverhältnisse.

Von Pollards 475 **Magenkrebs**kranken ließen sich entgegen dem ärztlichen Rat 14 nicht operieren; ihre durchschnittliche Lebenszeit währte $14^{1}/_{2}$ Monate seit Krankheitsbeginn, 6,2 Monate seit endgültiger Diagnose. Von den 151 Resezierten starben 121 nach durchschnittlich 30 Monaten; die übrigen 30 waren nach 3 Jahren noch gesund.

Dickdarm: Beim **Megakolon** der jüngeren Kinder und bei kurzem „engem Segment" sollte — nach Schober — die Myotomie nach Saegesser versucht werden; andernfalls, d. h. bei langem Segment, die Rektosigmoidektomie mit transanalem Durchzug nach Swenson.

Die erbliche **Polyposis** des Dickdarms und der Divertikelkrankheit behandelt Teicher grundsätzlich und zeitig nach der Diagnose mit Kolektomie: Schnitt durch den rechten M. rectus vom Schambein bis zum Rippenbogen. Von hier aus kann dicht am Darm das gesamte rechts- und linksseitige Kolon bis zum Sigmoid und Beckenboden entfernt werden. Hiernach wird, nunmehr gut zugänglich geworden, das Dickdarmgekröse herausgenommen, und zwar wegen seiner zahlreichen Lymphknoten. Die Verbindung des Ileumendes mit dem Rektum, dessen untere 12—15 cm verbleiben und für späterhin dem Rektoskop zugänglich sind, beschließt den einzeitigen Eingriff. Zwar dürften 5% der Operierten mit einem nachträglichen Ca. recti zu rechnen haben. Diese Gefahr läßt sich nach Teicher jedoch verantworten und ist der Preis, der für eine tadellose Darmfunktion als Operationsergebnis entrichtet werden muß.

Von Ramsays 75 **Kolonkarzinomen** hatten 10 keinen verdächtigen Röntgenbefund gezeigt. Dies bedingte eine Hinauszögerung der endgütigen Diagnose um 2 Monate bis 3 Jahre. Der Schluß ist zu ziehen: Bei begründetem Verdacht entschließe man sich, selbst bei fehlender Röntgendiagnose, rechtzeitig zum Probebauchschnitt.

Mit einer einfachen, **einreihigen Nahttechnik,** die auch Mukosa an Mukosa anlegt, vollzog Gambee seine Dickdarmanastomosen in 153 Fällen. Die Sicherheit des Verfahrens erhellt nicht nur aus der Operationssterblichkeit von 3% (gegenüber dem sonstigen Durchschnitt von 8,6% der Kolonresektionen), sondern auch aus der Tatsache, daß nach dieser einreihigen Naht nur 2mal eine Verengerung und 2mal ein Nahtwich beobachtet wurde.

Leber: Aus Hines' **Hundeversuchen mit Unterbindung der Leberarterie und der Pfortader** ergibt sich, daß schon ganz kurzfristiger (bis einstündiger) Abschluß der Blutzufuhr zur Leber binnen kürzester Zeit, u. U. Minuten, trotz antibiotischer Behandlung zum Tode, unter den Zeichen des Schocks, führt. Mancher überaus rasche Tod beim Menschen nach Unterbindung der Leberarterie (z. B. bei gleichzeitiger Leberzirrhose) läßt an ein gleichartiges Geschehen denken.

Gallenwege: An Hand von 2065 Operationen bestätigt Grießmann die Bedeutung der **früh- und rechtzeitigen Gallenoperationen.** Ähnlich wie Enderlen und Hotz seinerzeit findet auch er beim 60. Lebensjahr einen prognostischen Einschnitt; während vorher die Operationssterblichkeit 1,2 bis 5% beträgt, steigt sie zwischen 60 und 69 Jahren auf 15% und auf fast 30% oberhalb des 70. Jahres. In diese Ziffern sind die sog. Intervalloperationen eingeschlossen, denen zu Unrecht eine so viel bessere Prognose nachgerühmt zu werden pflegt. In seinem Beobachtungsgut fand Saltz, daß bei einer längeren Gallenkrankheitsgeschichte über 5 Jahre hinaus sich die **Komplikationen der Lithiasis** steigend häufen. So kann man zum mittelbaren Schluß gelangen, daß je eher im Leben ein Gallensteinleiden beginnt,

desto öfter stößt man auf Komplikationen; das 40. Lebensjahr scheint den Häufigkeitsgipfel der Gallensteinkrankheiten zu bringen.

Die Häufigkeit der **steinbedingten Gallenstauung** zusammen mit Cholangitis beleuchtet der Internist Kalk. Sehr richtig wird gefordert, daß in jedem Fall von chronischer, rezidivierender Cholangitis die Möglichkeit einer mechanischen Gallenstauung der abführenden Wege beachtet und daß deshalb nicht einfach planlose Antibiotik getrieben wird. Denn ein Hindernis im ableitenden Gallengangssystem verlangt baldmögliche Operation. Umgekehrt stellt der Chirurg Burckhart fest: auch bei einfacher Cholelithiasis und Cholezystitis besteht in einem hohen Anteilsatz eine klinisch mehr oder weniger stumme Begleithepatitis, vor allem im steigenden Alter. Diese Erkenntnis fordert zu einer schon präoperativ einsetzenden Vorbehandlung auf. Vielleicht bilden diese Leberveränderungen auch manchmal Anlaß zu den berüchtigten Rest- und Nachbeschwerden.

Mit der **transkutanen Cholangiographie** bei ikterischen Kranken (vor der Operation) erzielte Mandl 15mal in 25 Fällen deutliche und verwertbare Bilder. Die Nadel muß in einen intrahepatischen Gallengang finden, in den dann 20 ccm Joduron eingespritzt werden. Weitere Erfahrungen müssen seiner Meinung nach lehren, ob das Verfahren als ausbaufähig, unschädlich und nützlich eingeführt werden kann.

Schrifttum: Alhaleff, R. u. a.: Brit. J. Surg., 43 (1956), S. 617. — Axhausen, W.: Zbl. Chir. (1956), S. 1297. — Burckhart, Th.: Chirurg, 27 (1956), S. 408. — Congdon, G. u. a.: Surg., Gyn., Obstetr., 103 (1956), S. 185. — del Junco T. u. a.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 271. — Dobson, L.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 162. — Elliott, G. u. a.: Ann. Surg., 144 (1956), S. 99. — Eufinger, H.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 193 (1956), S. 59. — Flemming, F. u. a.: Zbl. Chir. (1956), S. 1923. — Friedrich, H.: Zbl. Chir. (1956), S. 1293. — Gambee, L. u. a.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 1222. — Gillesberger, H.: J. med. Kosmetik (1956), S. 200. — Grewe, H.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1058. — Grießmann, G. u. a.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 192 (1956), S. 420. — Händel, F. Med. Klin. (1956), S. 1227. — Haenisch, G.: Arch. klin. Chir., 281 (1956), S. 294. — Hardy, B. u. a.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 107. — Hines, J. u. a.: Surg., Gyn. Obstetr., 102 (1956), S. 689. — Holgate, J. u. a.: Brit. J. Surg., 43 (1956), S. 626. — Howard, M. u. a.: Amer. J. Surg. 92 (1956), S. 142.. — Howland, W. u. a.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 356. — Kalk, H. u. a.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1253. — Kilgore, A. u. a., Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 156. — Körner, W.: Zbl. Chir. (1956), S. 1290. — Krautwald, A. u. a.: Zbl. Chir. (1956), S. 1540. — Mandl, F.: Chirurg, 27 (1956), S. 341. — Matheson, T.: Brit. J. Surg., 43 (1956), S. 641. — Matthes, M. u. a.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1262. — Meyer-Burgdorff, G.: Bruns' Beitr. klin. Chir., 193 (1956), S. 98. — Paschold, K.: Zbl. Chir. (1956), S. 1233. — Pearson, O. u. a.: Amer. J. Surg., 21 (1955), S. 1075. — Pollard, H.: Gastroenterology, 29 (1955), S. 526. — Pyrah, L.: Brit. J. Surg., 44 (1956), S. 69. — Peer, L.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 40. — Raia, A. u. a.: Surg., Gyn., Obstetr., 102 (1956), S. 705. — Ramsay, G.: Brit. J. Surg., 43 (1956), S. 576. — Robertson, R. u. a.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 233. — Saltz, N. u. a.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 374. — Schmauß, A.: Zbl. Chir. (1956), S. 1755. — Schober, K. u. a.: Zbl. Chir. (1956), S. 1865. — Seulberger, P. u. a.: Chirurg, 27 (1956), S. 396. — Snyder, Cl.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 81. — Staley, Ch.: Surg., Gyn., Obstetr., 102 (1956), S. 683. Teicher, J. u. a.: Surg., Gyn., Obstetr., 103 (1956), S. 136. — Triebel, R. u. a.: Med. Klin. (1956), S. 1258. — Weinberg, J.: Amer. J. Surg., 92 (1956), S. 202.

Anschr. d. Verf.: Würzburg, Keesburgstr. 45.

Buchbesprechungen

Emil Karl Frey und Georg Kuetgens: Die Chirurgie des Herzens und der großen Gefäße. Anatomie, Physiologie, Entwicklungsgeschichte, Pathologie, Patholog. Physiologie, Klinik, Diagnose und operative Behandlung. Zweite, neubearb. und erw. Aufl. (Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 61), 444 S., 244 z. T. farb. Abb., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1956. Preis: geh. DM 105—, Gzln. DM 109—.

E. K. Frey legt das von ihm erstmalig 1939 in der Reihe „Neue Deutsche Chirurgie" veröffentlichte Buch jetzt in der zweiten völlig neubearbeiteten und auf den doppelten Umfang erweiterten Auflage vor. Mit seinem Mitarbeiter Kuetgens schildert er die in den letzten 15 Jahren erreichten Fortschritte chirurgischer Technik bei Herzoperationen und zeigt dabei, wie neue diagnostische Methoden (Herzkatheter und Kontrastdarstellung, die modernen Narkoseverfahren, die besseren Möglichkeiten zur Schockbekämpfung und die Antibiotika) erst die Voraussetzungen zu den großen operativen Erfolgen schufen. Bei allen Krankheiten werden nicht nur die Operationstechnik, sondern auch die Anatomie, experimentelle Befunde und Klinik gründlich berücksichtigt. Diese Monographie wird den Spezialisten interessieren, der Mißbildungen und Klappenfehler operiert, aber sicher auch den Allgemeinchirurgen (z. B. die Darstellung der Behandlung der Lungenembolie und die Abhandlung über die heutigen Möglichkeiten zur Wiederbelebung; den Unfallchirurgen (z. B. der Abschnitt über die Behandlung und Begutachtung von Herzverletzungen); den Neurochirurgen (z. B. die Darstellung der Therapie der Angina pectoris durch Eingriffe an den Herznerven) und ganz besonders den Internisten (die Möglichkeiten und Grenzen operativer Maßnahmen bei Erkrankungen des Herzens und der großen Gefäße). Diese beste Darstellung in deutscher Sprache über die Chirurgie des Herzens zeigt überall ein auf große eigene Erfahrungen gegründetes, abgewogenes, kritisches Urteil des Meisters E. K. Frey, der die moderne Herzchirurgie als Pionier mitgeschaffen hat.

Prof. Dr. med. *Gerd Hegemann*, Erlangen.

G. Kuschinsky: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung. 528 S., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956. Preis: flexibles Gzln. DM 19,80.

In der Form eines handlichen Taschenbuches hat Kuschinsky kritisch auslesend die heute für die Arzneibehandlung von Organerkrankungen und von Infektionskrankheiten gegebenen Möglichkeiten knapp und übersichtlich zusammengefaßt.

Im Abschnitt I werden die der Arzneibehandlung zugänglichen Krankheiten bzw. Symptomenkomplexe dargestellt.

Im Abschnitt III sind die zur Therapie zur Verfügung stehenden Arzneistoffe in alphabetischer Reihenfolge angeführt unter Angabe ihrer Natur bzw. Zusammensetzung, der Indikation und der Dosierung.

Diese beiden Abschnitte werden ergänzt durch den Abschnitt II, der in äußerst klarer Form die Wirkungen und die Nebenwirkungen — also die Pharmakologie — der in Abschnitt III enthaltenen Arzneistoffe darstellt.

Weiterhin gibt der Verfasser in Abschnitt IV eine Übersicht über die Heilquellen, in Abschnitt V Hinweise zum Rezeptieren und in Abschnitt VI eine Zusammenstellung der Symptomatologie und Therapie der wichtigsten Vergiftungen.

Hätte der Verlag in der Auswahl des Dünndruckpapiers — der Druckspiegel der nachfolgenden Seite schimmert schattenhaft durch — eine ebenso glückliche Hand gehabt wie in der Gewinnung des bewährten Autors, so läge ein recht vollkommenes Werk vor. Aber dieser Schönheitsfehler wird bei einer durch raschen Absatz hoffentlich bald notwendig werdenden Neuauflage auch noch beseitigt werden können.

Prof. Dr. med. *W. Schulemann*, Bonn.

K. Holldack u. D. Wolf: Atlas und kurzgefaßtes Lehrbuch der Phonokardiographie und verwandter Untersuchungsmethoden. Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. K. H. Bauer und einer technischen Einführung von F. Schwarzer. 171 S., 179 Abb., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956. Preis: Gzln. DM 49,50.

Das Buch beschränkt sich in einer sehr klaren Darstellung auf das bereits im klinischen „Betrieb" Erprobte. Diese enge Beziehung zur praktischen Anwendung wird auch durch das Geleitwort von K. H. Bauer unterstrichen, der die Zuverlässigkeit der phonokardiographischen Aussagen bei operativer Kontrolle hervorhebt. Ein Vorzug ist die gleichzeitige eingehende Beschreibung der Registrierung der Arterienpulse, des Venenpulses, der Atmung und des Ösophaguspulses. So steht die zeitliche Anordnung der mechanischen Vorgänge und deren diagnostische Verwertung im Vordergrund. Die Frequenzanalyse wird nur in den üblichen genormten Filterbereichen berücksichtigt. Der horizontalen Ballistokardiographie messen die Autoren — wohl mit Recht — keine besondere Bedeutung zu und verzichten deshalb auf ihre Darstellung. Den Hauptteil des Werkes macht — nach Beschreibung der physikalischen Grundlagen, der praktischen Methodik und der Kurvendeutung — die eigentliche Symptomatik aus. Hier werden auch die angeborenen Herzfehler gründlich berücksichtigt und ein anschauliches und schönes Kurvenmaterial vorgelegt. Die Auswahl und Wiedergabe der Kurven sind vorzüglich.

Das Buch kann jedem auf diesem Gebiet Tätigen warm empfohlen werden und wird hoffentlich dazu beitragen die unberechtigte, einseitige Überschätzung der Elektrokardiographie auf das rechte Maß zurückzuführen.

Prof. Dr. med. *G. Landes*, Landshut.

A. Weber: Atlas der Phonokardiographie. Optische und magnetische Niederschrift des Herzschalls, zugleich 2. Auflage der „Herzschallregistrierung". (Kreislaufbücherei, Bd. 8.) 236 S., 188 Abb. in 212 Einzeldarstellungen. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1956. Preis: Gzln. DM 40—.

Diese Frucht einer Lebensarbeit ist ein Buch der Beispiele. So wird es der Hauptaufgabe, die ihm der Autor gestellt hat — Studenten und Ärzte das Herzauskultieren (in weitem Umfang) zu lehren — am besten gerecht. Ein dazu erhältliches Tonband ermöglicht das gleichzeitige Studium mit Auge und Ohr. Methodik, normale und pathologische Physiologie sind deshalb nur kurz, aber ausreichend dargestellt. Im klinisch-diagnostischen Teil wird jedes Vitium an zahlreichen Beispielen von allen Seiten akustisch beleuchtet, am eingehendsten diejenigen, die praktisch wichtig sind, aber oft übersehen werden. Der Autor sagt mit Recht, daß man dieses Buch nicht lesen kann, sondern studieren muß. Wer es tut, wird reichen Gewinn davon haben.

Prof. Dr. med. *G. Landes*, Landshut.

Guy **Albot, F. Poilleux und Mitarbeiter: Le Foie et la Veine Porte.** (Die Leber und die Pfortader.) Actualités Hépato-Gastro-Entérologiques de l'Hôtel Dieu 1954. 381 S., 198 Abb., 4 Farbtafeln, Verlag Masson & Cie, Paris 1955. Preis: 3200 Fr.

Es erscheint von großem Vorteil, wenn Organ-Probleme gleichzeitig unter verschiedenen Aspekten von den einzelnen Disziplinen, Internisten, Chirurgen, Röntgenologen, Pathologen und Biologen behandelt und die Ergebnisse und Ansichten gegenübergestellt werden. Dies ist um so mehr von großem Wert, als die Problematik, wie sie jeder einzelne Krankheitsfall tatsächlich stellt, bei Leberleiden nicht immer so einwandfrei gesehen werden kann. Andererseits wird infolge neuer biologischer Erkenntnisse die Fragestellung immer komplexer und dabei sogar widerspruchsvoll, so daß es als wesentlicher Gewinn betrachtet werden muß, wenn solch komplizierte Organgebiete als geschlossenes Thema behandelt werden. In dem vorliegenden Werk sind nacheinander folgende Fragen bearbeitet:

1. Verhalten der Leber und der Gallenwege beim hämolytischen Ikterus (Pathologie der Leber, Chirurgie der Gallenwege).
2. Funktionelle Untersuchungsmethoden der Leber durch Probepunktion. Anatomiegerechte Leberresektion.
3., 4. Hepatitis nach Transfusionen, Virushepatitis, Histologie der epidemischen Hepatitis.
5., 6. Gallenstauung, cholostatische Zirrhose, die intrahepatische Cholostase.
7. Frühstadien der Zirrhose und ihre Behandlung.
8. Untersuchungsmethoden des portalen Gefäßsystems.
9. Portaler Hochdruck.
10. Die durch Leber- bzw. Milzerkrankungen bedingten Hämatemesen.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle eingehender die verschiedenen Kapitel zu besprechen, dafür sind die einzelnen aufgeworfenen Fragen zu zahlreich und manche Probleme nur von den jeweiligen Fachkollegen zu beurteilen, insbesondere den anatomischen Pathologen und Internisten. Was jedoch das Besondere dieses Werkes ausmacht, ist die Diskussion bestimmter schwieriger Fälle unter Angabe der klinischen und paraklinischen Einzelheiten, welche sich mit großer Spannung lesen, einen unmittelbaren Eindruck komplexer Krankheitsbilder vermitteln und so eine Anleitung darstellen, sie richtig zu interpretieren. Das Bildmaterial des Buches ist ausgezeichnet.

Prof. Dr. med. *Theo Hoffmann*, Paris.

Kongresse und Vereine

Berliner Medizinische Gesellschaft

Sitzung vom 27. Juni 1956

Frau S. Rust, Dermat. Abt. des Rudolf-Virchow-Krankhauses: **Bestimmungen von Nikotinsäure und Riboflavin bei Dermatosen.** Die Anwendung von — oft mehreren — Vitaminen in der Dermatologie erfreut sich steigender Beliebtheit. Daß durch sie Hautkrankheiten günstig beeinflußt werden können, ist unbestritten, die Wirkung kann jedoch auf verschiedenen Ursachen beruhen. Es ist daher von Wichtigkeit, festzustellen, ob es sich bei den mit Vitaminen behandelten Hautkrankheiten tatsächlich um Beseitigung einer Hypovitaminose handelt. Aus diesem Grunde wurden Bestimmungen von Nikotinsäure und Riboflavin im Blut von Patienten (Gesamtvitaminwerte und gebundene Formen allein) mit Erythematodes, blasenbildenden Dermatosen, Psoriasis, dyshidrosiformem, seborrhoischem und allergischem Ekzem vorgenommen. (Die Methode wird im einzelnen beschrieben.) Lediglich Kranke mit allergischem Ekzem wiesen eine signifikante Verminderung der gebundenen Nikotinsäure auf. Ein Verminderung des gebundenen Riboflavins war an einzelnen Fällen feststellbar. Alle anderen Werte waren im Bereich der Norm. — Die bisher bekannten Vitaminbestimmungen im Blut geben jedoch lediglich einen Einblick in die Resorption des Vitamins sowie in die Fähigkeit des Organismus, die Vitamine in entsprechende Kofermente einzubauen. Die Vitaminwerte bei den aus anderen Gründen entstandenen Hypovitaminosen lassen sich zur Zeit quantitativ noch nicht erfassen. Solange die Beurteilung des quantitativen Verhaltens der Vitamine in der Haut selbst aussteht, bleibt die Frage offen, ob eine Vitamintherapie der Hautkrankheiten im spezifischen Sinne oder auf Grund der pharmakodynamischen Eigenschaften des Vitamins ihre Wirkungen erzielte.

G. Laudahn: **Therapie mit Mitochondrien.** Die Therapie der Leberparenchymschäden ist noch immer unbefriedigend. Ein intakter Mitochondrienapparat ist, wie dargelegt wurde, für den Leberstoffwechsel unerläßlich. Versuche an Rattenlebern, die durch Tetrachlorkohlenstoff akut geschädigt waren, zeigten, daß sich ein solcher Schaden sowohl prophylaktisch wie therapeutisch durch parenterale Zufuhr reiner, vitaler und homologer Leberzellmitochondrien günstig beeinflussen ließ. Nach dem Ergebnis von Untersuchungen mit radioaktiv markierten Mitochondrien muß angenommen werden, daß diese von den geschädigten Organzellen als Ganzes aufgenommen werden und innerhalb der Wirtszellen durch ihre fermentative und energetische Potenz zur weitgehenden Regeneration beitragen. — Der Vortr. vertritt die Ansicht, daß die Wirkung der Frischzellentherapie gleichfalls auf die Mitochondrien, die in diesen Zellen enthalten sind, zurückzuführen ist. Wenn sich die Ergebnisse der Tierversuche auf den Menschen übertragen lassen, so ergeben sich daraus weitgehende therapeutische Möglichkeiten (Behandlung von Herzmuskelschäden mit isolierten Herzmitochondrien).

C. Froboese, Pathol. Institut des Krankenhauses Spandau: **Mediastinal-Tumoren.** Nach eingehender Darstellung der Topographie des Mediastinums, seines Baues und seiner Zusammensetzung aus Mesogewebe wendet sich der Vortragende den Mediastinaltumoren (M.T.) und ihrer Pathologie zu. Als M.T. sollten nur echte von ubiquitärem Gewebe ausgehende Tumoren benannt werden. Sie zeichnen sich durch eine große Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen aus und sind i. allg. gutartig, womit die beste primäre Voraussetzung für einen operativen Dauererfolg gegeben ist. Es kommen jedoch, wie an instruktiven Bildern gezeigt wurde, Umwandlung in Malignität sowie entzündliche und degenerative Veränderungen nekrobiotischer, einschmelzender, hämorrhagischer Art, besonders in langsam wachsenden, die eigene Gefäßversorgung drosselnden gutartigen Geschwülsten vor. Die Tumoren wachsen in der Regel sehr langsam, nehmen aber dann plötzlich doch, oft in kurzer Zeit, erheblich an Größe zu, was für die Operation eine Gefährdung bedeutet. In USA rät man deshalb zur Frühoperation (bei 50 Fällen eines Autors 100%iger Erfolg). Vor nicht indizierter, d. h. ohne vorherige Qualitätsdiagnose ausgeführter Bestrahlung wird wegen der damit verbundenen Gefahr von Blutungen, Entzündungen und Verwachsungen gewarnt. Vor der Operation ist eine röntgenologische Ortsbestimmung sowie eine klinische Qualitätsdiagnose erwünscht. Für letztere gibt eine genaue topographische Bestimmung sowie eine gute Kenntnis der pathologischen Anatomie die beste Voraussetzung. An Hand von Diapositiven wird über zahlreiche, oft über Jahre hinaus beobachtete Fälle, ihren klinischen Verlauf, ihr röntgenologisches Verhalten und ihre pathologische Anatomie berichtet. Unter anderem werden Bilder eines 15 Jahre nicht wachsenden Tumors in Kleinfaustgröße bei einem 59j. Manne demonstriert, der beschwerdefrei ertragen wurde. Plötzlich setzte Wachstum bis auf Doppelfaustgröße ein, die Blutdrucksenkung wurde erhöht, es traten Schmerzen und innerhalb zweier Monate der Exitus auf. Die histologische Durchuntersuchung ergab neben einem alten Fibrom ein rund- und zum Teil riesenzellenhaltiges stark nekrotisierendes Sarkom mit zahlreichen kleinen Metastasen. Hier hätte frühzeitige Operation noch Rettung bringen können. Der Vortragende regte an, daß die Röntgenkontrolluntersuchungen, die regelmäßig und häufig durchgeführt werden, zur Aufdeckung von noch kleinen M.T. herangezogen werden (Routineaufnahme nicht nur in Sagittalrichtung).

Dr. med. *I. Szagunn*, Berlin.

Kleine Mitteilungen

Tagesgeschichtliche Notizen

— Am 8. November 1956 wurde in München die Isotopenabteilung des Instituts und der Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie, Leiter Prof. H. v. Braunbehrens, feierlich eröffnet. Das im Dachgeschoß der Medizinischen Klinik untergebrachte Institut ist in Selbsthilfe aus bescheidensten Anfängen entwickelt worden. Die trotz aller Schwierigkeiten dort ertrotzte Arbeitsleistung wurde schließlich durch die finanzielle Hilfe der Forschungsgemeinschaft, Röntgen-Industrie und des Staates belohnt. Trotzdem bleibt viel zu tun übrig, was in diplomatischer Form dem anwesenden Vertreter des Bayer. Kultusministeriums, Staatssekretär H. Meinzolt von sämtlichen Rednern der Veranstaltung vor Augen geführt wurde. Insbesondere machte sich Prof. B. Rajewsky, Frankfurt, zum beredten Anwalt der Atomforschung, in der Deutschland viel aufzuholen hat, die mit Röntgen begann und durch Hahn zur Bedeutung eines anbrechenden Atomzeitalters erhoben wurde. Ohne Atomschleuder und Kobaltbombe kann ein modernes Isotopeninstitut in der dringend nötigen Erforschung der Grundlagen für Nutzung der Kernenergie in Diagnostik und Therapie sowie für

Abwehr ihrer Gefahren nicht führend werden. In 10 oder 20 Jahren dürfte eine gesundheitsschädigende Anreicherung der Erdoberfläche mit Radioaktivität erreicht oder überschritten sein, wenn die Atombombenversuche fortgesetzt werden, und wir haben außer Panzern und Bunkern aus Blei und Zement noch keinen wirklichen Schutz gegen die biologische Einwirkung dieser Strahlen gefunden, die vor allem an den Nebennieren angreifen. Wir brauchen chemische Mittel, die schädliche γ-Strahlenwirkung innerhalb des Körpers zu verhindern vermögen. Dem Institut ist eine Isotopenschule für Röntgenologie angeschlossen.

— Der Landesverband der Ärzte von Baden-Württemberg veranstaltete Mitte Oktober eine Tagung in Herrenalb auf der besonders Fragen des Schutzes vor radioaktiven Strahlen auf dem beruflichen und militärischen Sektor erörtert wurden. Bei dieser Gelegenheit teilte der Referent für Strahlenschutz beim Ministerium für Atomfragen, Dr. Straimer, mit, daß in Sonderlehrgängen für Strahlenschutz mit Unterstützung des Bundes bis jetzt etwa 60 Ärzte und als Hilfspersonal etwa 200 studierende Ärzte ausgebildet worden seien. Dr. Straimer bezeichnete die bisherigen Atombombenversuche als „bedenklich und kritisch" und hob hervor, daß die Bundesregierung im Strahlenschutz nichts versäumen und über die Gefahren nichts verschweigen werde. Prof. Dr. Haxel vom Physikalischen Institut der Universität Heidelberg und Dr. Muth vom Biophysikalischen Institut der Universität Frankfurt a. M. nahmen ebenfalls zu den Atombombenversuchen Stellung. Sie wiesen daraufhin, daß es nur eine Frage der Zeit sei, wann der Toleranzspiegel der Radioaktivität erreicht oder sogar überschritten sein werde.

— Eine Farbreaktion zur Schizophrenie-Diagnose wurde zufällig im Stockholmer Physiologisch-Chemischen Institut, das unter der Leitung des Nobelpreisträgers Dr. H. Theorell steht, entdeckt. Einer seiner Mitarbeiter, Dr. S. Akerfeldt, ist mit der Aufklärung dieser Reaktion beschäftigt. Es handelt sich um N-dimethyl-paraphenyl-diamin, das im Plasma Schizophrener eine deutliche, normalerweise nicht auftretende Rotfärbung hervorruft. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint dieser Farbtest vielversprechend zu sein. Er verstärkt den Verdacht, daß gewissen Psychosen Fermentstörungen zugrunde liegen.

— Im letzten Jahr wurden in den USA 6997 Ärzte aus den 82 Medizinschulen des Landes entlassen, darunter waren nur 173 farbige Ärzte. 132 stammten von der Howard-Universität und der Medizinschule von Méharry, beides sind Schulen für Farbige.

— Prof. Dr. med. H. O. Kleine, Ludwigshafen, der den Lesern dieser Wochenschrift als Inseldichter bekannt ist, hat im Sustri-Verlag, Remscheid-Lennep 1956, einen Gedichtzyklus herausgebracht. 111 Seiten in Gzln. zu DM 6,80. Die Dichtungen sind nach folgenden Abschnitten gegliedert: Vom Tagwerk des Arztes — Patienten — Begegnungen — Meditationen — Die Meister. Allgemeingültiges ärztliches Erleben, feine Beobachtung und gute Gedanken sprechen uns aus diesen Versen an.

— Der Hessische Rundfunk, Frankfurt a. M., sieht in seiner Sendereihe „Lebendiges Wissen" folgende medizinische Themen vor: Am 17. November 1956, 17.45—18.00, UKW: Neuentdeckte Wirkstoffe im Blut. Eine Sendung der Stimme Amerikas. Am 18. Dezember 1956, 21.45—22.00, MW: Strahlenschädigungen der Erbmasse. Von Dr. med. Cyran, Wiesbaden. Am 12. Januar 1957, 17.45—18.00, UKW: Auf der Anklagebank: Das Apothekenschränkchen. Von Dr. med. Joachim v. Plehwe, Bensheim. Am 29. Januar 1957, 21.45—22.00, MW: Schädigung und Heilung durch Radioaktivität. Von Prof. Dr. Otto Hug, Regensburg. Am 2. Februar 1957, 17.45—18.00, UKW: Leib und Seele im Krankheitsgeschehen. Von Dr. med. Joachim v. Plehwe, Bensheim. Am 10. Februar 1957, 17.00—17.15, UKW: Hilfe nach der Krankheit. Ein Gespräch über die Rehabilitationsmedizin, von Dr. med. Karlheinz Woeber, Bonn. Am 24. Februar 1957, 17.00—17.15, UKW: Chemie des Lebendigen — Synthetische Hormone. Von Dr. med. Michael Soeder, Darmstadt.

— Das Sprachwissenschaftliche Institut der Universität Bonn veranstaltet im WS 1956/57 eine Arbeitsgemeinschaft für angewandte Sprachwissenschaft „Theorie und Praxis der Terminologie". Es sprechen u. a.: Am 27. November 1956 Prof. Dr. H. Arntz: „Terminologische Probleme der Dokumentation." Am 11. Dezember 1956 Dr. M. Scheele: „Der Ausbau mehrschichtiger Begriffssysteme, dargestellt am Beispiel der Biologie." Am 29. Januar 1957 Ob.-Ing. G. Kübler, Berlin: „Probleme der Fachsprache im Deutschen Normenausschuß." Die Veranstaltungen finden jeweils um 20 Uhr statt.

— Die 78. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen findet am 7. und 8. Dezember 1956 in Hamburg, Chirurgische Univ.-Klinik Eppendorf, statt. Referate: Fortschritte der Chirurgie der Hand (Moberg, Göteborg). Probleme der Kallusbildung (Krombecher, Debretzin, Kühnau, Hamburg). Neuere Erkenntnisse in der Ätiologie der Geschwülste (Fischer, Jena). Massenblutung des Magens (Nissen, Basel). Massenblutung des Ösophagus (Zenker, Marburg). Gegenwärtiger Stand der Chirurgie des Rektums und des Anus (Stelzner, Hamburg). Laboratoriumsuntersuchung an einer chirurgischen Krankenhausabteilung (Lindenschmidt, Hamburg). Unterkunft durch Fremdenverkehrsverein, Hauptbahnhof, Hamburg.

— Einführungs- und Fortbildungskurs über praktische Elektrokardiographie als praktische Funktionselektrokardiographie (20. Ekg.-Kurs, 9. Kurs über Funktionselektrokardiographie) vom 27.—29. Dezember im Vortragssaal der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe, Moltkestr. 18, unter Leitung von Doz. Dr. Dr. F. Kienle. Kursgebühr: DM 50,— (Verwendung ausschließlich für wissenschaftliche Grundlagenforschung im medizinisch-physikalischen Grenzgebiet). Konto zur Einzahlung der Kursgebühr: Südd. Bank Karlsruhe, Nr. 3564. Anmeldungen an das Sekretariat Chefarzt Franz Kienle, II. Med. Klinik, Karlsruhe, Moltkestr. 18. Quartierbeschaffung durch den Verkehrsverein Karlsruhe, Bahnhofplatz 4.

— Der Verband Deutscher Badeärzte E. V. lädt anschließend an den Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Balneologie, Bioklimatologie und physikalische Therapie zu einem Fortbildungskurs für Balneologie vom 23. bis 26. Januar 1957 in München ein. Hauptthemen: Wirbelsäulenerkrankung und Behandlung im Heilbad. Vorsitz: Dr. Hopmann, Oeynhausen. Kreislauf. Vorsitz: Dr. Evers, Nenndorf. Galle und Leber. Vorsitz: Dr. Baumann, Reichenhall. Katarrhe der Atemorgane. Vorsitz: Dr. Aly, Meinberg. Anmeldungen und Auskunft: Verband Deutscher Badeärzte E. V., Sekretariat, Bad Oeynhausen, Westkorso 7.

Hochschulnachrichten: Erlangen: Auf seinen Antrag wurde der Priv.-Doz. für „HNO-Heilkunde", Dr. Hans-Edgar Euler, aus dem bayerischen Staatsdienst entlassen. — Der wissenschaftliche Assistent an der Univ.-Frauenklinik, Dr. Hans-Joachim Maurer, wurde zum Priv.-Doz. für „Röntgenologie und Strahlenheilkunde" ernannt. — Der Priv.-Doz. für „Chirurgie und Orthopädie", Dr. Karl-Heinz Hackethal, wurde von der Universität Münster an die Universität Erlangen umhabilitiert. — Dem Leiter der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Univ.-Klinik, apl. Prof. Dr. med. Edmund Thiermann, wurde vom Nürnberger Stadtrat die neugeschaffene Stelle des Leiters der Urologischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Nürnberg übertragen.

Halle: Doz. Dr. Kurt Keelsch wurde zum Prof. mit Lehrauftrag für Innere Medizin (nebenamtlich) ernannt.

Kiel: Die Dozenten Dr. Hans-Felix Piper (Augenheilkunde), Dr. Hans Wolff (Innere Medizin und Neurologie), und Dr. Karl Hans Osterwald (Innere Medizin) wurden zu apl. Proff. ernannt.

Magdeburg: Prof. Dr. med. W. Möbius, bisher erster Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Leipzig, erhielt einen Ruf auf den Lehrstuhl für Geburtshilfe und Gynäkologie der Medizinischen Akademie. Er hat diesen Ruf angenommen und sein Amt am 1. Oktober 1956 angetreten.

Tübingen: Prof. Dr. E. Grundler, apl. Prof. für Kinderheilkunde und Chefarzt des Städt. Kinderkrankenhauses in Eßlingen a. N., wurde zum ärztlichen Direktor der Städt. Kinderkliniken Stuttgart als Nachfolger von Prof. Windorfer gewählt. — Prof. Dr. M. Kiese, o. Prof. für Pharmakologie der Univ. Marburg, wurde auf den o. Lehrstuhl für Pharmakologie und zum Direktor des Pharmakologischen Institutes berufen.

Würzburg: Dem Priv.-Doz. für Kinderheilkunde, Dr. med. Wilhelm Künzer, wurde der Titel eines apl. Prof. verliehen. — Es habil. sich Dr. med. H. Cain für „Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie" und Dr. med W. Münich für „Augenheilkunde".

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich **DM 6.40**, für Studenten und **nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80** vierteljährlich zuz. DM 1.— Postgebühren. In der **Schweiz** Fr. 10.— einschl. Postgeld; in **Österreich** S. 40.— einschl. Porto; in den **Niederlanden** hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in **USA** $ 1.55 + 0.65 Porto; **Preis des Heftes DM 1.—**. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Alle 8 Tage erscheint ein Heft. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 6 67 67. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26, Tel. 59 39 27. Postscheck München 129, Postscheck Bern III 195 48 und Postscheck Wien 109 305, Konto 408 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.